

Aus der Chirurgischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. C. Reißfelder)

Salvage Pancreatectomy: Neues Behandlungskonzept komplizierter Duodenalperforationen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Larissa Evelyn Sundrum

aus
Düsseldorf
2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Felix Rückert

Meiner Oma gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Anatomie und Physiologie des Duodenums	5
1.1.1 Anatomie und Topografie des Duodenums	5
1.1.2 Histologie des Duodenums	8
1.1.3 Physiologie des Duodenums	12
1.2 Gastroduodenale Ulkuskrankheit.....	18
1.2.1 Ätiologie der gastroduodenalen Ulkuskrankheit.....	18
1.2.2 Pathophysiologie der gastroduodenalen Ulkuskrankheit.....	18
1.2.3 Klinik der gastroduodenalen Ulkuskrankheit.....	20
1.2.4 Diagnostik der gastroduodenalen Ulkuskrankheit.....	21
1.2.5 Therapie der unkomplizierten PUD.....	22
1.3 Akute Perforation	22
1.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie der akuten Perforation	22
1.3.2 Klinik der akuten Perforation	23
1.3.3 Diagnostik und Therapie der akuten Perforation	23
1.4 Fragestellung	25
2 MATERIAL UND METHODEN	26
2.1 Datenerhebung und Beobachtungszeitraum	26
2.2 Patientenkollektiv	27
2.2.1 Präoperativ erhobene Parameter.....	28
2.2.2 Intraoperativ erhobene Parameter	29
2.2.3 Postoperativ erhobene Parameter	29
2.3 Definitionen	30
2.4 Operative Eingriffe	35
2.4.1 Grundzüge des OP-Verfahrens einer einfachen Übernähung.....	35
2.4.2 OP-Verfahren bei kompliziertem OP-Situs	35

2.5	Datenanalyse und statistische Auswertung	39
3	ERGEBNISSE	41
3.1	Charakteristika der Gesamtkohorte	41
3.1.1	Präoperative Parameter	41
3.1.2	Intra- und postoperative Parameter	43
3.2	Analysetechniken	48
3.2.1	Univariate Analyse	49
3.2.2	Multivariate Analyse	50
4	DISKUSSION	51
4.1	Charakteristika der Gesamtkohorte	51
4.1.1	Erhobene Parameter	52
4.1.2	Prozeduren	53
4.1.3	Short Term Outcome	57
4.2	Statistische Analyse	58
4.2.1	Univariate Analyse	58
4.2.2	Multivariate Analyse	59
5	ZUSAMMENFASSUNG	61
6	LITERATURVERZEICHNIS	63
7	LEBENS LAUF	71
8	DANKSAGUNG	72

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
APACHE- Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation- Score
ca.	circa
CCK	Cholezystokinin
CI	Confidence Intervall (Konfidenzintervall)
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
CRP	C- reaktives Peptid
d	Tage
DP	Duodenalperforation
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
Endo-VAC	Endoskopische Vakuumschwammtherapie
ERAS	Enhanced recovery after surgery
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
ggf.	gegebenenfalls
GIP	Gastric inhibitory peptid
GLUT	Glucose transporter
HCl	Chlorwasserstoff/Salzsäure
Hb	Hämoglobin
HCO ₃ -	Hydrogencarbonat
HPB	Hepato-pancreatico-biliär
H. p.	Helicobacter pylori
HHA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse
IgA	Immunglobulin A
IST	Intensivstation
iV	intravenös
LOS	Length of stay/Krankenhausverweildauer
LWK	Lendenwirbelkörper
mm	Millimeter
MMC	Migrating motor complex
N.	Nervus
Na	Natrium
NI.	Nodus lymphaticus
NII.	Nodi lymphatici
Nn.	Nervi
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nicht-steroidale Anti-Rheumatica
OP	Operation
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitoren

PPPD	Pyloruserhaltende Pankreaticoduodenektomie
PUD	Peptic ulcer disease, gastroduodenale Ulkuskrankheit
R.	Ramus
Rr.	Rami
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SGLT	sodium dependent glucose cotransporter
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
V.	Vena
VAC	Vacuum assisted closure
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
Vv.	Venae
WHO	World Health Organization

1 EINLEITUNG

Duodenalperforationen (DP) sind mit einer Inzidenz von 3,8 bis 14/100.000 Einwohnerⁱ ein häufiger Grund für das Symptombild eines akutes Abdomens.¹⁻³ Studien zufolge weisen 2-10% aller Patienten mit einer gastroduodenalen Ulkuskrankheit (PUD) weltweit im Verlauf als Komplikation eine Perforation auf.⁴ Nach Perforationen zeigt sich eine 90-Tage Mortalitätsrate von 10-30 %.^{1, 5, 6} Die Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen zum Thema Versorgung und Risikoassessment komplizierter DP ist allerdings limitiert.^{5, 7, 8}

Ätiologisch lässt sich die DP in eine infektiöse Ursache durch eine Besiedelung mit *Helicobacter pylori* (H.p.), medikamenteninduziert, iatrogen, aufgrund einer malignen Grunderkrankung oder aufgrund eines traumatischen Ereignisses unterteilen.^{2, 3, 9}

Früh diagnostizierte Perforationen sind meist unkompliziert zu versorgen und der Großteil der Chirurgen verwendet hierfür eine chirurgische Übernähung und Anlage eines Omentumpatches.¹⁰ Ein signifikanter Unterschied zwischen einem laparoskopischen oder offen-chirurgischen Verfahren zeigte sich nicht. Beide Operationstechniken sind ähnlich effektiv und das Outcome für sich gesehen von der Expertise des Operateurs abhängig.¹¹

Es präsentieren sich jedoch auch Patienten mit einer komplizierten DP. Diese ist durch eine große Läsion und/oder spätere Diagnosestellung definiert. Eine komplizierte, großflächige Perforation kann nicht standardmäßig auf die gleiche Art und Weise therapiert werden, wie eine einfache Perforation, da die Übernähung der Perforationsstelle in Querrichtung des Darmes in diesem Fall zu einer Stenose des Dünndarmlumens führen kann.^{12, 13} Eine verspätete Diagnosestellung erhöht das Risiko für zusätzliche Komplikationen wie eine Peritonitis, die Entzündung des topographisch angrenzenden Pankreas oder der Darmwand. Dies stellt einen zusätzlichen Risikoparameter für den Heilungsprozesses eines primären Verschlusses dar.¹⁴

Boey et al. entwickelten 1987 den Boey-Score zur Vorhersage des postoperativen Outcomes perforierter Duodenalulzera gemessen an drei beschriebenen Risikofaktoren: einem stark eingeschränkten Gesundheitszustand, einer präoperativ bestehenden Schocksymptomatik und einer über zwölf Stunden bestehenden Perforation.⁵ In der initialen Studie, in welcher der Boey-Score erstmals angewendet wurde, präsen-

tierte sich die Mortalitätsrate bei Stufe 3, also dem Vorhandensein aller drei Risikofaktoren, als 100 %.¹⁵ Mittlerweile lassen sich bessere Mortalitätsraten in Stufe 3 des Boey-Scores erzielen, was mit dem Fortschritt in der klinischen und vor allem auch intensivmedizinischen Versorgung komplizierter DP zusammenhängen kann.¹⁵ Seit der Einführung des Scores sind in den darauffolgenden Jahren einige Studien zur Validierung des Boey-Scores durchgeführt worden. All diese Studien bestätigen, dass der Boey-Score in der Lage ist, das Outcome einer DP gemessen an der Mortalität korrekt vorherzusagen.^{5, 16-18} Trotz der Bestätigung des Boey-Scores durch genannte Studien, ist er in der klinischen Routine bislang nicht standardmäßig etabliert.¹

Keine der Publikationen äußert sich klar zu einer (operativen) Therapieempfehlung. Seit der Einführung von Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPIs) in der Routinetherapie von perforierten Duodenalulzera hat sich eine einfache Quervernähung der Perforation mit gegebenenfalls zusätzlicher Anlage eines Omental- oder Kolonpatches durchgesetzt.^{1, 19, 20} Diese Therapieoption hat sich bei einfachen DP im klinischen Alltag fest etabliert.²¹⁻²³ Ein offen chirurgisches und ein laparoskopisches Verfahren wurden gegenübergestellt und zeigen ein vergleichbares Outcome; nichtsdestotrotz zeigt sich aufgrund allgemeiner Vorteile eine Tendenz in Richtung der minimalinvasiven Chirurgie.^{1, 11} Dennoch fehlt bislang eine evidenzbasierte Empfehlung für die Behandlung einer komplizierten DP. Aufgrund dessen ist es bei diesem Krankheitsbild selbst für erfahrene Chirurgen mitunter schwierig, das am besten geeignete therapeutische Verfahren für die Versorgung komplizierter DP auszuwählen.

ⁱZur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

1.1 Anatomie und Physiologie des Duodenums

1.1.1 Anatomie und Topografie des Duodenums

Das Duodenum, auch Zwölffingerdarm genannt, ist ein Abschnitt des menschlichen Verdauungssystems. Es ist der erste Anteil des ungefähr 3 bis 6 Meter langen Dünndarms, welcher sich direkt an den Pylorus des Magens anschließt und bis zur Flexura duodenojejunalis reicht. Das Duodenum hat eine Länge von ca. 25 bis 30 Zentimetern und wird in seiner makroskopischen C-Form in vier Abschnitte unterteilt. Diese Abschnitte erstrecken befinden sich auf Höhe des ersten bis dritten Lendenwirbelkörpers (LWK). Dabei handelt es sich um die Teilabschnitte: Pars superior-, Pars descendens-, Pars horizontalis- und Pars ascendens duodeni.^{24, 25}

Das Duodenum bildet insgesamt eine C-förmige, nach rechts gerichtete, sich im Verlauf um ca. die Hälfte des Lumens verjüngende, über die Wirbelsäule ziehende Schleife, welche sich um den Pankreaskopf legt.

Der Pars superior duodeni ist ca. 5 Zentimeter lang und liegt als einziger Abschnitt des Duodenums intraperitoneal, die übrigen Abschnitte liegen sekundär retroperitoneal. Dieser obere Anteil des Duodenums ist ventral über das Ligamentum hepatoduodenale mit der Leber und dorsal über eine kurze Peritonealduplikatur und das Ligamentum gastrocolicum relativ in seiner Position fixiert.

Im Pars descendens duodeni lassen sich die Mündungen des Ductus pancreaticus major, des Ductus pancreaticus accessorius und des Ductus choledochus als Papilla duodeni major und minor finden. Dieser Abschnitt weist eine enge topografische Beziehung zur rechten Nebenniere auf und schmiegt sich um den Pankreaskopf.^{24, 26}

In der Flexura duodenalis inferior geht der Pars descendens duodeni in den Pars horizontalis duodeni, auch Pars inferior genannt, über und verläuft ventral der Wirbelsäule von rechts nach links. Hierbei verläuft dieser Abschnitt kaudal der Mesenterialwurzel.

Der letzte Abschnitt, der Pars ascendens duodeni legt sich an die kaudale Seite des Pankreasschwanzes und steigt in seinem Verlauf leicht bis zur Flexura duodenojejunalis auf Höhe des zweiten LWK an. Diese stellt den Übergang in den nächsten Abschnitt des Dünndarms, das Jejunum, dar. Dieser Übergang, welcher als Grenze zwischen dem oberen und dem unteren Gastrointestinaltrakt dient, wird markiert vom Ligamentum suspensorium duodeni, auch Treitz-Band genannt, welches als ein von

glatter Muskulatur durchzogenes Aufhängeband des Duodenum von der Arteria (A.) mesenterica superior aus zum Dünndarm zieht.^{24, 25, 27, 28}

Weitere wichtige topographische Beziehungen des Duodenum sind der Lobus dexter und der Lobus quadratus der Leber, die rechte Niere, der Gallenblasenhals, das Colon transversum und verschiedene ligamentäre Verbindungen, sowie die A. pancreaticoduodenalis.^{24, 27-29}

Die arterielle Gefäßversorgung (siehe **Abbildung 1a**) erfolgt insgesamt aus einer Anastomosierung der Stromgebiete des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior. Hierbei werden der Pars superior und descendens des Duodenum aus der A. hepatica communis über die A. gastroduodenalis versorgt. Diese unterteilt sich in mehrere Zweige, die Arteriae (Aa.) pancreaticoduodenalis superior posterior und-anterior, welche an der konkaven Seite der C-förmigen Schleife entlanglaufen. Ein weiterer Ast der A. gastroduodenalis, die A. retroduodenales, versorgt die dorsalen Anteile des Duodenum. Diese Zweige bilden mit den kaudalen Rami (Rr.) anterior und posterior der A. pancreaticoduodenalis inferior aus der A. mesenterica superior einen vorderen und hinteren anastomosierenden Arterienbogen im Bereich des Pankreaskopfes.

Der venöse Abfluss (siehe **Abbildung 1b**) erfolgt über die Duodenalvenen, welche mit den Arterien verlaufen und identisch benannt werden, in die Vena (V.) mesenterica superior und direkt über die V. portae hepatis.^{24, 28}

Der Lymphabfluss erfolgt nach oberem und unterem Abschnitt des Duodenum getrennt. Im oberen Abschnitt drainiert die Lymphe über die Nodi (NII.) pancreaticoduodenales superiores in die NII. Hepatici oder NII. Preaortici in den Truncus intestinalis; im unteren Abschnitt in die NII. Pancreaticoduodenales inferiores ebenfalls über den Truncus intestinalis in die Cysterna chyli.²⁴

Die Innervation erfolgt sympathisch durch das Ganglion coeliacum und parasymphatisch durch den Truncus vagalis posterior.^{24, 27-29}

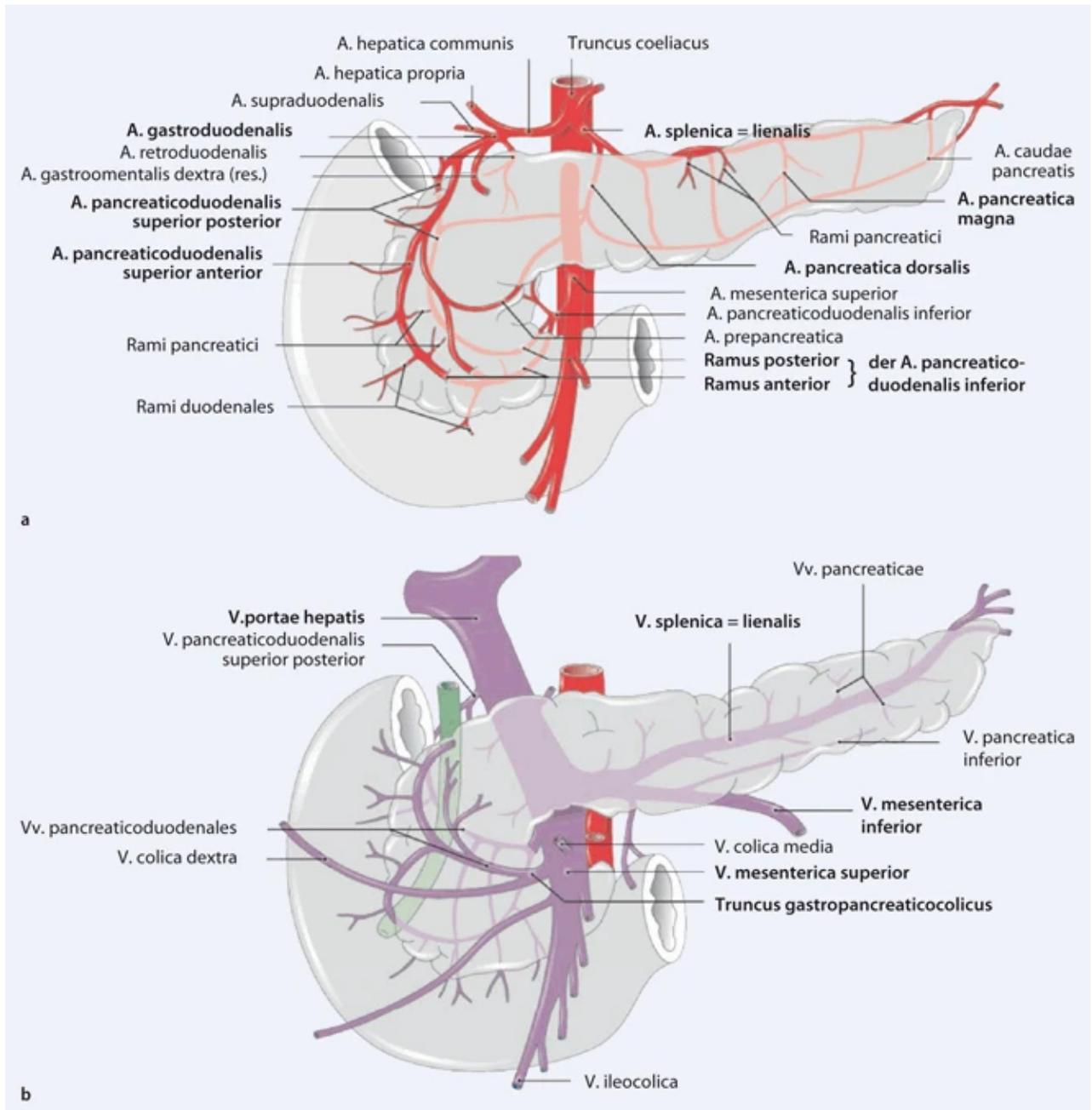


Abbildung 1 a: Arterielle Versorgung des Pankreas und des Duodenums, Ansicht von ventral; 1 b: Venöser Abfluss des Pankreas und des Duodenums, Ansicht von ventral³⁰

1.1.2 Histologie des Duodenums

Der Aufbau der Wand des gesamten Dünndarms ist einheitlich und entspricht der typischen Wandschichtung des Verdauungstraktes, bestehend von innen nach außen aus der Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis und der Tunica serosa bei intraperitonealer Lage beziehungsweise der Tunica adventitia bei retroperitonealer Lage (siehe **Abbildung 2 und 3**).^{24, 25}

Tunica mucosa

Die Tunica mucosa ist die innerste Schleimhautschicht, bestehend aus der Lamina epithelialis mucosae, Lamina propria mucosae und der Lamina muscularis mucosae. Sie bietet mit Hilfe eingebetteter Tight junctions eine effiziente Diffusionsbarriere zwischen dem Darmlumen und dem Extrazellulärraum und dient der Regulierung von Resorptions- und Sekretionsprozessen durch einen an der Oberfläche sezernierten, Mucin- und IgA-Antikörper-haltigen Flüssigkeitsfilm.^{24, 31}

Eine Besonderheit des Ösophagus und des Magen-Darm-Traktes ist die Lamina muscularis mucosae. Sie besteht aus einer dünnen Schicht zirkulär angeordneter glatter Muskelzellen. Durch diese zusätzliche Schicht besitzt die Tunica mucosa eine Eigenmotilität, unabhängig von den tiefer liegenden Wandschichten, welche für die eben genannte Sezernierung des Flüssigkeitsfilms und für den Abtransport anfallender Lympflüssigkeit notwendig ist.^{24, 27}

Im Bereich des Dünndarms unterscheidet sich der Aufbau der Tunica mucosa von anderen Darmabschnitten. Da der Dünndarm die Hauptlokalisierung aller Resorptionsprozesse der Verdauung darstellt, dienen die anatomischen Besonderheiten vor allem der Oberflächenvergrößerung. Eben erwähnte anatomische Besonderheiten sind durch die Tela submucosa aufgeworfene, quergestellte Schleimhautfalten (Plicae circulares, auch Kerckring-Falten genannt), welche von einer Kombination aus Zotten (Villi intestinales) und Krypten (Cryptae intestinalis, auch Lieberkühn-Krypten genannt) überzogen werden. Die Kerckring-Falten nehmen ca. zwei Drittel der Duodenalwand ein, beginnen im distalen Duodenum und werden im Verlauf zum Ileum hin flacher.^{24,}

²⁵

Das häufige Auftreten von Ulzera im proximalen Anteil lässt vermuten, dass die Kerckring-Falten einen protektiven Faktor in der Entstehung von Duodenalulzera darstellen.

Auf den Kerckring-Falten sitzen pro Quadratmillimeter ca. 10-40, der 1 mm langen zungenförmigen Darmzotten. Das Gerüst dieser Zotten besteht aus dem Bindegewebe der Lamina propria mucosae und ist an der Oberfläche mit einem einschichtigen, hochprismatischen Resorptionsepithel bedeckt, welches mit Mikrovilli gesäumt ist. In den einzelnen Zotten lassen sich vereinzelt glatte Muskelzellen, ein Kapillarnetz sowie Lymphkapillaren finden. Die Zotten dienen der Nährstoffresorption und sind im gesamten Dünndarm zu finden, am zahlreichsten im Duodenum, zum Ende des Ileums hin nimmt ihre Dichte ab.²⁵

Die Krypten münden an der Basis zwischen den Zotten als 0,4 mm tiefe, tubulöse Darmdrüsen. Sie sind mit einem einschichtigen Zottenepithel aus Becherzellen, Enterozyten und am Kryptenfundus lokalisierten Paneth-Zellen, ausgekleidet. Sie dienen vor allem den Sekretionsprozessen des Dünndarms und unterstützen in Regenerationsprozessen des Epithels.^{24, 25, 31, 32}

Die Gesamtheit dieser mikroskopischen Besonderheiten führt zu einer 7- bis 14-fachen Vergrößerung der Dünndarmschleimhaut auf 4 Quadratmeter und damit einer doppelt so großen Oberfläche wie die der Haut. Berechnet man den Bürstensaum der Mikrovilli mit ein, wird die Oberfläche des Dünndarms auf ca. 60 Quadratmeter vergrößert.²⁴

Tela submucosa

Die Tela submucosa liegt als Verschiebeschicht zwischen der Tunica mucosa und Tunica muscularis. Da sie größtenteils aus lockerem, kollagenem Bindegewebe besteht, gewährleistet sie einen Ausgleich der durch die Eigenkontraktion der Tunica mucosa entstandenen Scherkräfte.

Zusätzlich beherbergt sie den Plexus submucosus, auch Meissner-Plexus genannt, ein ganglienhaltiges Nervengeflecht und Teil des enterischen Nervensystems, welcher die Schleimhautfältelung und Sekretionsprozesse reguliert. Zudem sind in dieser Schicht auch größere Blut- und Lymphgefäße zu finden. Die aus der Darmwand stammenden Gefäße verzweigen sich in dieser Ebene und bilden kleinere Äste, welche dann als Arteriolen beziehungsweise Venolen in der Lamina propria mucosae der Tunica mucosa zu finden sind.²⁴

Die Tela submucosa enthält zudem auch eine weitere histologische Besonderheit des Duodenums, die Brunner-Drüsen (Glandulae duodenalis). Diese charakterisierenden tubulo-alveolären Drüsenpakete bestehen aus kubischen Drüsenzellen. Sie spielen

eine große Rolle in der Regeneration der Darmschleimhaut durch Sezernierung von Epidermal Growth Factor, im chemischen und mechanischen Schutz der Darmschleimhaut durch die Sekretion von einem muzin- und hydrogenbikarbonathaltigen Sekret, sowie in Verdauungsprozessen durch Anreicherung des Sekrets mit Amylase und Maltase.^{24, 32}

Tunica muscularis

Die Tunica muscularis besteht aus zwei Muskelschichten. Mikroskopisch erkennt man eine Unterteilung in eine innere Ringmuskel- (Stratum circulare) und eine äußere Längsmuskelschicht (Stratum longitudinale). Im Duodenum ist die innere Ringmuskelschicht ausgeprägter als in anderen Abschnitten des Dünndarms. Gemeinsam erzeugen diese beiden Muskelschichten durch geordnete Kontraktionen die peristaltische Bewegung von oral nach aboral. Zusätzlich lassen sich im Dünndarm Segmentationsbewegungen erkennen, welche die Peristaltikwellen überlagern und zu einer Durchmischung des noch flüssigen Chymus (Speisebrei) führen.

Zwischen den beiden Muskelschichten sind Ganglienpakete zu finden, welche als Plexus myentericus, einem weiteren Bestandteil des enterischen Nervensystems, für die beschriebene Darmmotilität verantwortlich sind.^{24, 32}

Tunica serosa und Tunica adventitia

Bei der Tunica serosa beziehungsweise Tunica adventitia handelt es sich um die äußerste Wandschicht des Verdauungstrakts. Sie besteht aus lockerem Bindegewebe, welches von elastischen Fasern durchzogen ist. Die Unterschiede in der Terminologie lassen auf die Lage des Organs schließen.^{24, 27}

Bei intraperitonealer Lage wird die äußerste Schicht als Tunica serosa bezeichnet. Dabei besteht die Tunica serosa aus einschichtigem Plattenepithel und liegt auf der Tela subserosa, einer bindegewebigen Schicht. Über diese Schicht erfolgt intraperitoneal zusätzlich die Aufhängung am Mesenterium. Liegt ein Organ extraperitoneal oder sekundär retroperitoneal, wird die äußerste Schicht als Tunica adventitia bezeichnet. Der histologische Aufbau ist identisch.

Diese äußerste Schicht beinhaltet das arterielle und venöse Gefäßnetz (Plexus subserosus) zur Versorgung des Organs und der Wandschichten sowie Lymphgefäße.^{24,}

^{27, 31}

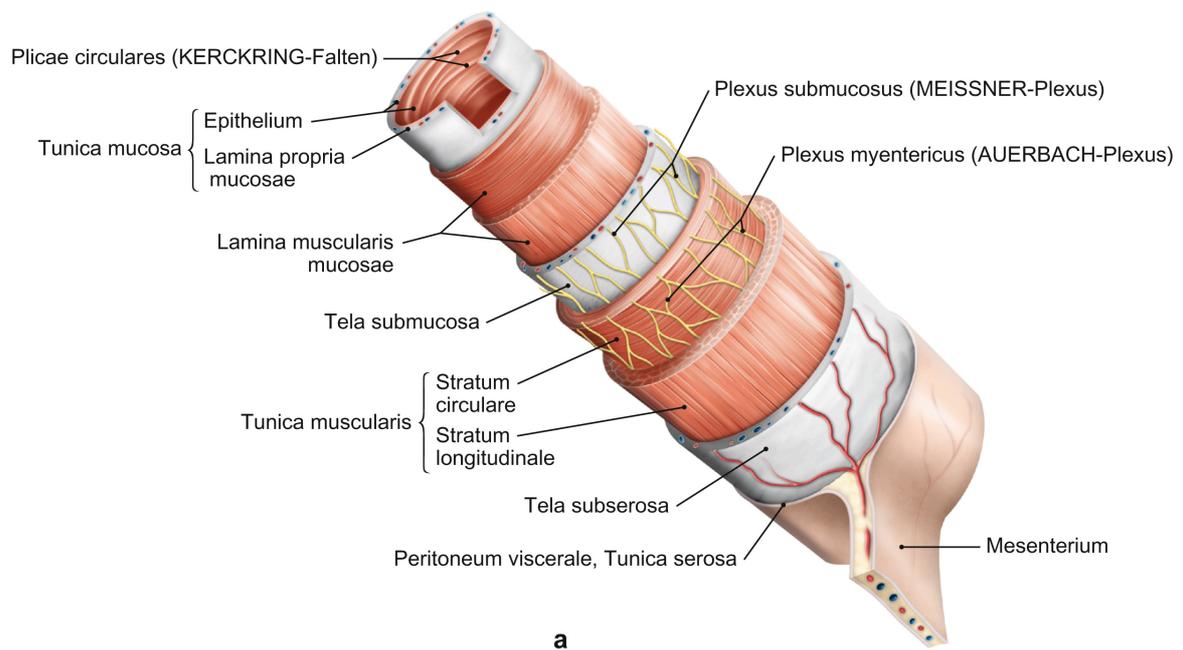


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Darmwandschichten mit Mesenterium³³

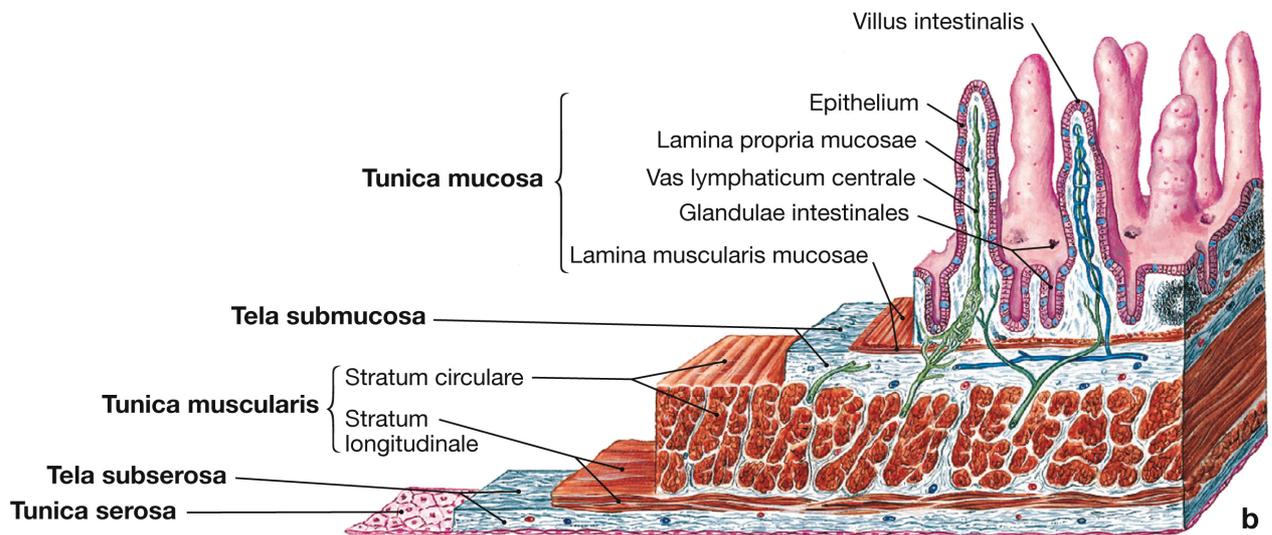


Abbildung 3 Wandaufbau des Dünndarms, Lupenvergrößert³³

1.1.3 Physiologie des Duodenum

Die für den menschlichen Körper relevanten Hauptnahrungsbestandteile sind Kohlenhydrate, Proteine und Fette. Diese Bestandteile, die der Körper für seine Funktionalität benötigt, können nicht ohne weitere Prozessierung durch die gastrointestinale Mukosa absorbiert und für weitere Stoffwechselprozesse genutzt werden.^{34, 35}

Im Rahmen dieser Prozessierung ist Hauptaufgabe des Dünndarms neben der schleimhautschützenden Sekretion eines Muzin- und IgA-Antikörper-haltigen Flüssigkeitsfilms die Neutralisation des azidotischen Speisebreis, die enzymatische Aufspaltung der Nahrung, sowie die Resorption von Nährstoffen.

Hierbei ist ein enges Zusammenspiel der gastrointestinalen Motilität, Sekretion und Absorption notwendig, um einen physiologischen Verdauungsprozess zu gewährleisten.^{34, 36}

In den folgenden Abschnitten wird fokussiert auf das Duodenum in Bezug auf diese drei Bereiche eingegangen.

1.1.3.1 Gastrointestinale Motilität (Fokus Duodenum)

Die gastrointestinale Motilität dient primär dem Transport der Nahrung durch den Verdauungstrakt. Durch die Peristaltik werden die Nahrungsbestandteile mechanisch zerkleinert und gleichzeitig in den verschiedenen Abschnitten des Verdauungstraktes mit den unterschiedlichen Verdauungssekreten vermengt, was zu einer enzymatischen Zerkleinerung der Nahrungsbestandteile führt.³⁴ Die zu nennenden Verdauungssäfte sind der Speichel, der Magensaft, das Pankreassekret und die Galle. Die beschriebenen Prozesse ermöglichen die Aufnahme von wichtigen Nahrungsbestandteilen, den Transport nach aboral und die Ausscheidung nicht verwertbarer bzw. unverdaulicher Bestandteile.^{34, 37}

Die Motorik des Magen-Darm-Traktes ist durch den besonderen Wandaufbau der quergestreiften und glatten Muskultur, welche genauer im Abschnitt der Histologie beschrieben wurde, gewährleistet.^{24, 27, 31}

Abgesehen vom Kau-, Schluck- und Defäkationsakt, ist die Motorik des Magen-Darm-Traktes und somit des Duodenum unwillkürlich gesteuert.³⁴

Hierbei präsentiert sich ein feines Zusammenspiel von langsam, basal arbeitenden Schrittmacherzellen, den intestinalen Cajal-Zellen, welche ein Netzwerk zwischen der Quer- und Längsmuskultur in der Darmwand bilden, Barorezeptoren in der Darmwand,

welche Rückmeldung an das enterische Nervensystem geben und so durch Konstriktion und Dilatation zur Peristaltik beisteuern, verschiedenen Neurotransmittern, repräsentativ sind hier Noradrenalin und Stickstoffmonoxid (NO) zu nennen, welche die Motorik über das enterische Nervensystem beeinflussen und letztlich Hormonen, insbesondere Gastric inhibitory peptid (GIP) und Motilin, welche bei Ausschüttung hormonelle Kaskaden starten und so zu einer Beeinflussung der Motilität führen.^{26, 31, 34, 38}

Im Dünndarm lassen sich zwei Phasen der Darmmotilität beschreiben, welche der digestiven und interdigestiven Phase zugeordnet werden können.³⁴

In der digestiven Phase sind zwei Peristaltikmuster zu unterscheiden, zum einen eine Segmentations- und Pendelperistaltik, zum anderen eine propulsive Peristaltik.

Die Rolle ersterer dient der Durchmischung des Darminhaltes und Benetzung der Darmmukosa mit dem Chymus. Dieses Bewegungsmuster wird durch die bereits erwähnten Schrittmacherzellen initiiert. Zusätzlich kommt es durch die basale Aktivität der Schrittmacherzellen zu einer geringen Verschiebung nach aboral. Die Frequenz dieser Peristaltikwellen liegt im Duodenum bei ca. 12/min.

Die Segmentations- und Pendelperistaltik wird immer wieder von lokaler propulsiver Peristaltik überlagert. Dabei kommt es durch Stimulation von Mechanosensoren in der Darmwand durch den Chymus zur Aktivierung des enterischen Nervensystems. Nach Reizung folgt eine Kontraktion der Ringmuskulatur bei gleichzeitiger Relaxation der Längsmuskulatur dieses Abschnittes und somit kommt es zu einer gesamten Konstriktion des Lumens. Bei zeitgleichem gegensätzlichem Verhalten der Muskulatur im distalen Abschnitt des Dünndarms zeigt sich eine Dilatation dieser Teilstrecke. Dieses Bewegungsmuster ermöglicht das peristaltische Vorschieben des Chymus nach distal. Der Transport durch den Dünndarm bis zum Zökum dauert je nach Zusammensetzung der Nahrung durchschnittlich zwischen zwei und zehn Stunden.^{34, 37, 39}

Der Übergang von digestiver in interdigestive Phase wird durch den Nervus (N.) vagus gesteuert.

Die interdigestive Phase lässt sich in vier Abschnitte unterteilen. Der ersten ca. einstündigen Ruhephase schließt sich die zweite, ca. 30-minütige Phase an, welche durch ungerichtete Kontraktionen gekennzeichnet ist. In der dritten, ca. 15-minütigen Phase, wird der Dünndarm von einer kräftigen, wellenartigen Peristaltik, dem sogenannten Migrating Motor Complex (MMC) durchwandert. Diese gehen vom distalen

Magen, beziehungsweise dem Duodenum aus und sind nur im Dünndarm präsent. Die Aufgabe ist der Transport von ggf. noch im Dünndarm vorhandenen Nahrungsresten nach aboral, um die Bildung eines Nährmediums für pathologische Bakterien zu verhindern. Die vierte Phase ist durch eine erneute Abnahme der Darmmotilität gekennzeichnet und geht am Ende in eine erneute Ruhephase über.^{34, 37, 39}

1.1.3.2 Gastrointestinale Sekretion (Fokus Duodenum)

Während des Transportes der Nahrung durch den Magen-Darm-Trakt wird der Chymus in den unterschiedlichen Abschnitten mit verschiedenen Verdauungssekreten in Kontakt gebracht, welche alle die Aufgabe haben, die Nahrung in ihre einzelnen Bestandteile zu zerlegen und so für die Absorption vorzubereiten.

Der Körper produziert am Tag ca. acht Liter Verdauungssekrete. Dazu steuern der Dünn- und Dickdarm jeweils ca. ein bis zwei Liter bei. Die wichtigsten Inhaltsstoffe des Verdauungssaftes im Dünndarm sind Hydrogencarbonat (HCO_3^-) und Muzine.

Die Muzine dienen als Schutzschicht der duodenalen Schleimhaut vor dem azidotischen Magenchymus, das Hydrogencarbonat erzielt eine Neutralisierung dieses sauren pH-Wertes durch Interaktion des Hydrogencarbonats mit den überschüssigen, sauren, Wasserstoffionen des Chymus und Reaktion zu Wasser und Kohlenstoffdioxid (siehe **Abbildung 4**). Die für diese Sezernierung notwendigen Strukturen sind in dem Abschnitt Histologie genauer erläutert.



HCO_3^- : Hydrogencarbonat

H^+ : Wasserstoff

H_2O : Wasser

CO_2 : Kohlenstoffdioxid

Abbildung 4 Chemische Formel der Neutralisation von Wasserstoffionen durch Hydrogencarbonat

Die Sekretion wird ähnlich der Motilität durch das enterische Nervensystem und gastrointestinale Hormone gesteuert, hier sind besonders Cholezystokinin (CCK), Sekretin und Gastrin zu nennen.

Lokale Reize führen über Dehnung der Efferenzen und konsekutiver Stimulierung des enterischen Nervensystems zu einer Aktivierung der Drüsenzellen.

Das CCK wird - stimuliert durch freigesetzte Fette in der Nahrung - aus den sogenannten I-Zellen im Duodenum sezerniert und erhöht die Pankreassaftsekretion und vermindert die HCL-Sekretion im Magen. Dies führt zu der angesprochenen Neutralisierung des Magenchymus und zur Freisetzung der Pankreasenzyme, welche essenziell für die Aufspaltung der Nahrungsbestandteile sind.

Das Sekretin wird aus den S-Zellen im Duodenum, durch einen pH-Wert unter 4 im Duodenum und den N. vagus stimuliert, sezerniert und hat die gleichen Effekte wie CCK.

Das Gastrin dient als Antagonist zum CCK und Sekretin. Es wird aus den G-Zellen im Magenantrum sezerniert bei erhöhtem Parasympathikustonus, sowie bei erniedrigtem Spiegel von Hormonen wie Somatostatin, GIP und VIP und es erhöht die HCL-Ausscheidung.^{34, 35, 37}

1.1.3.3 Gastrointestinale Absorption (Fokus Duodenum)

Durch die Neutralisation des Chymus durch genannte chemische Prozesse, entsteht das für die Funktion der Verdauungsenzyme, vor allem der Pankreaslipase, notwendige pH-Milieu für die Zersetzung der Nahrung in ihre einzelnen Makro- und Mikronährstoffe.^{40, 41} Dies ist der entscheidende Schritt für eine weitere wichtige Funktion des Duodenums, der Absorption. Wasser und Elektrolyte werden über den gesamten Gastrointestinaltrakt absorbiert. Kohlenhydrate, Aminosäuren, Lipide und Fettsäuren jedoch fast ausschließlich im Dünndarm.^{34, 35} Diese hohe Absorptionskapazität liegt an dem bereits beschriebenen Wandaufbau des Dünndarms.^{24, 31}

Auf biochemischer Ebene kann die Aufnahme der Nährstoffe aus dem Darmlumen zwei verschiedenen Funktionsprinzipien folgen.

Bei dem transzellulären Transport ist die wichtigste treibende Kraft der Natrium (Na^+)-Gradient, welcher durch die an der basolateralen Enterozytenmembran gelegene Natrium-Kalium (Na^+/K^+)-ATPase erzeugt wird. Hierbei werden die zur Verfügung stehen-

den Natrium-Ionen durch weitere spezielle Membrantransportproteine als Austauschion verwendet und ermöglichen den Transport von Nahrungsbestandteilen sowie anderen Substanzen entgegen ihres chemischen Gradienten.

Bei einem osmotischen oder elektrochemischen Gradienten in die gewünschte Richtung sind hingegen keine speziellen Membrantransportproteine beziehungsweise Na^+ -Ionen notwendig. Hierbei ist der limitierende Faktor das Verhältnis der Substanzgröße zur Porengröße. Diese nehmen im Verlauf von oral nach aboral in ihrem Durchmesser ab.^{34, 38}

Kohlenhydrate, welche in 80-90 % bei Nahrungsaufnahme aus Polysacchariden bestehen, müssen durch die Verdauungsenzyme, beginnend mit der α -Amylase im Speichel, in Monosaccharide zerkleinert werden, da nur diese im Duodenum und Jejunum absorbiert werden können. Der Transport erfolgt über die Transportproteine Sodium-dependent-glucose-cotransporter-1 (SGLT1) und Glucose-transporter-5 (GLUT5). Da bereits ein Konzentrationsgefälle zwischen Interstitium und Zytosol besteht, haben die Na^+ -Ionen eine unterstützende Funktion und werden nicht als Austauschion für ein weiteres Molekül benötigt. Durch das Konzentrationsgefälle und die Transportproteine kommt es zu einer erleichterten Diffusion der Monosaccharide ins Zytosol, denn eine freie Absorption ist nicht möglich.^{34, 35, 41, 42}

Auch bei der Proteinabsorption ist eine vorherige Spaltung, beginnend im Magen durch HCl im Sinne einer Denaturierung der Proteine und im Anschluss weiterer Spaltung durch Proteasen und Peptidasen, in die verdaulichen Bestandteile Aminosäuren, Di- und Tripeptide notwendig.³⁸ Nur 10 % der zerkleinerten Proteine wird nicht im Dünndarm resorbiert.³⁶ Auch Proteine bewegen sich entlang eines Konzentrationsgefälles, können aber ebenfalls nicht frei diffundieren und benötigen dementsprechend ebenfalls Membrantransportproteine. Diese Transporter haben alle die Notwendigkeit von Na^+ -Ionen gemein und agieren als Symporter.^{34, 35, 38, 40, 41}

Lipide haben ihren Hauptresorptionsort mit 95 % im Duodenum und beginnendem Jejunum inne. 90 % der über die Nahrung aufgenommenen Fette sind Triacylglyceride aus langkettigen Fettsäuren und hydrophobem Glycerin. Durch gutes Kauen, Spaltung der Fette durch die sauren Lipasen im Speichel und Magen und Vermischen der Fette

im wässrigen Chymus werden die Lipide emulgiert und bieten so am Ende die größtmögliche Angriffsfläche für fettverdauende Enzyme. Im deutlich alkalischeren Milieu des Dünndarms werden die sauren Lipasen inaktiviert und der Spaltungsprozess sistiert. Durch Übertritt der Lipide ins Duodenum wird die bereits genannte CCK-Sekretion stimuliert, was konsekutiv einen vermehrten Gallefluss und vermehrte Sekretion der Pankreasenzyme stimuliert. Die Galle emulgiert die Fette in eine mizelläre Form. Als Mizellen können die Fette im Darmlumen über die Enterozyten absorbiert werden. Dafür werden über komplexe Aktivierungsprozesse verschiedene Transportproteine aktiviert, welche die unterschiedlichen Fettspaltungsprodukte ins Zytosol aufnehmen.^{34, 38, 40, 41}

Auch wasserlösliche Vitamine und Elektrolyte, wie zum Beispiel Natrium, werden im Dünndarmlumen zu 75 % absorbiert und bleiben somit dem Körper erhalten. Dabei werden die meisten Mineralstoffe über Diffusion aufgenommen, einige wenige, vor allem größere Vitamine wie über die Nahrung aufgenommenes Vitamin K, werden über aktive, Na⁺-Ionen abhängige Transporter absorbiert.

Natrium selbst passiert verschiedene Wege der Absorption. Zum einen nährstoffgekoppelt mit Kohlenhydraten oder Aminosäuren, als Antiporter mit Wasserstoffatomen, vor allem in HCO₃-reichen Sekreten und zum anderen sowohl elektroneutral im Austausch mit Antiporterkomplexen als auch elektrogen mit anderen Molekülen durch (Neuro-)Transmitter stimuliert.^{24, 27-29, 31}

Ein letzter wichtiger Absorptionsmetabolit ist Wasser. Von den täglich ca. acht Litern Flüssigkeit, die den Dünndarm erreichen, werden nur 25 % an das Kolon abgegeben. Der Darm ist in der Lage, bei Bedarf seine Resorptionskapazität um das Zwei- bis Dreifache zu steigern. Wasser wird durch einen parazellulären Transport entlang eines osmotischen Konzentrationsgradienten über Poren absorbiert. Da die Anzahl der Poren ähnlich wie die Größe der Poren nach aboral hin abnimmt, ist die Absorptionskapazität ebenfalls nach aboral hin regredient.

Die abnehmende Porenanzahl nach aboral wird teilweise durch einen transzellulären Transport mittels Aquaporinen ausgeglichen, dennoch beläuft sich die Wasserabsorption im Kolon lediglich auf einen Bruchteil der im Dünndarm absorbierten Mengen.^{34,}

38, 41

1.2 Gastroduodenale Ulkuskrankheit

Die PUD ist Ursache weltweit signifikanter Morbidität und Mortalität.⁴³ Bei einer PUD entsteht ein tiefer, die Muscularis mucosae durchdringender Gewebedefekt. Die Lebenszeitprävalenz birgt ein fünf- bis zehnpromzentiges Risiko, eine PUD zu entwickeln.⁴⁴ Eine Komplikation der PUD ist die akute Perforation.^{24, 32} Auf Letztere wird in Kapitel 1.3 gesondert eingegangen.

1.2.1 Ätiologie der gastroduodenalen Ulkuskrankheit

Ätiologisch lässt sich neben der Medikamenteneinnahme, vor allem nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und einem akuten Stressulkus die chronische H. p.-Gastritis nennen. Immer mehr Publikationen beschreiben zusätzlich eine ätiologische Relevanz von Lebensstil-Faktoren wie Ernährung, Gewicht, Alkohol- und Nikotinkonsum, Schlaf und körperliche Aktivität.⁴⁴ Weltweit sind nach aktuellem Kenntnisstand trotzdem die NSAR-Einnahme und die H. p.-Gastritis die häufigsten Ursachen.⁴³

1.2.2 Pathophysiologie der gastroduodenalen Ulkuskrankheit

Die PUD entsteht durch eine Dysbalance der protektiven und schädigenden Faktoren der Schleimhautmukosa in Magen und Duodenum. Die diversen Ätiologien weisen unterschiedliche pathophysiologische Prozesse auf, welche im Folgenden für die wichtigsten dieser Ätiologien erläutert werden.

Nicht-steroidale-Antirheumatika

Diverse Studien haben mittlerweile einen Zusammenhang zwischen NSAR-Einnahme, mit prophylaktischer Aspirin-Einnahme als häufigstem und bekanntestem Vertreter, und einer PUD bewiesen.^{45, 46} Eine prolongierte Einnahme dieser Medikamentenklasse führt zur Beeinträchtigung der chemischen und mechanischen Schutzbarriere der Schleimhaut, wodurch ein begünstigendes Milieu für opportunistische Infektionen mit H. p. entsteht. Außerdem wird das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöht.⁴⁴⁻⁴⁶ Untersuchungen zeigen, dass bei chronischer NSAR-Nutzung bis zu 25 % der Patienten eine PUD entwickeln und es in diesen Fällen in bis zu zwei bis vier Prozent zu hämorrhagischen Zwischenfällen kommt.^{47, 48} Eine zusätzliche Einnahme von Glucocorticoiden erhöht das beschriebene Risiko.⁴⁹

Pathophysiologisch kommt es durch eine dauerhafte NSAR-Einnahme zur (ir)reversiblen Blockade der Cyclooxygenase (COX)- 1 und Cyclooxygenase (COX)- 2 Isoenzyme.⁵⁰

Das COX-1 Isoenzym ist maßgeblich an der Produktion der meisten Prostaglandine beteiligt, welche wiederum ihre Wirkung in der Durchblutung (Vasodilatation) der gastrointestinalen Schleimhaut und Sekretion von protektiven Bicarbonaten und der primären Hämostase (Thrombozytenaggregation) entfalten. Durch die Blockade durch NSAR sind die natürlichen Schutz- und Reparaturmechanismen gehemmt und das Risiko für Blutungen wird erhöht.^{44, 51, 52}

Das COX-2 Isoenzym wird vor allem durch inflammatorische Prozesse, hormonelle Stimuli und Wachstumsfaktoren induziert.^{44, 53-55} Physiologisch unterstützt dieses Enzym bei PUD die Regenerationsprozesse durch Stimulation der Angiogenese und Proliferation. Bei Blockade des Enzyms wird die Entstehung und Progression einer PUD begünstigt.^{44, 51, 56, 57}

Körperlicher Stress

Patienten erleiden Stress iatrogen meist im Rahmen intensivmedizinischer Behandlung nach großen Operationen (OPs) oder einer Polytraumaversorgung.

Stress führt im Körper zu physiologischen Veränderungen mit potenziell schädigenden Eigenschaften. In Bezug auf die PUD ist ein besonderes Augenmerk auf die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHA) und das sympathische Nervensystem zu legen.^{44, 58, 59}

Die HHA spielt eine wichtige Rolle in hormonellen Kreisläufen mit diversen kognitiven, psychischen emotionalen und physischen Auswirkungen.^{44, 58} Durch eine Aktivierung der HHA werden die Schleimhautdurchblutung, die Darmmotilität, die körpereigenen Schutzmechanismen und das Immunsystem gehemmt.^{59, 60} Bei einer vermehrten Aktivierung kommt es konkret durch höheren Glucocorticoidumsatz zu einer vermehrten Säure- und Pepsin- und einer verminderten Schleim-Sekretion. Dies begünstigt die Kolonisation von *H. p.* und reduziert die körpereigenen Gewebeschutz- und Reparaturmechanismen.⁴⁴

Helicobacter pylori-Infektion

Neben NSAR-Einnahme ist eine H. p.-Infektion der Hauptrisikofaktor einer PUD. In diesem Kontext wichtig zu erwähnen ist jedoch, dass nicht jede H.p.- Infektion zu einer PUD führt. Fast die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit H.p. kolonisiert.⁶¹ Meist findet die Besiedelung im Kindesalter statt, steigt jedoch mit zunehmendem Alter (50 % der über 50-Jährigen in Deutschland).^{61, 62} Bei einer H.p.-Gastritis kommt es zu einer Kombination aus Verminderung der defensiven Faktoren (Schleim) und zusätzlicher Verstärkung der schädigenden, aggressiven Faktoren (Magensäure und Pepsin).⁶² Außerdem zieht die inflammatorische Reaktion den Einstrom von Immunabwehrzellen wie Neutrophilen, Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen nach sich, welche sich in der Schleimhautschicht des Magens oder Duodenums einlagern und zu Degeneration und Zellschädigung der Epithelzellen führen.⁶¹ Diese Prozesse führen zu dem Grundprinzip einer PUD: Die Schädigung der chemischen und mechanischen Schutzbarriere und einem damit erhöhten Risiko der Entstehung einer PUD und im Progress einer möglichen Perforation.⁴⁴

1.2.3 Klinik der gastroduodenalen Ulkuskrankheit

Die Symptomatik von Patienten mit einer PUD kann stark variieren. Sie kann von asymptomatischen Verläufen bis zur Klinik eines akuten Abdomens reichen.

Typische Symptome beinhalten epigastrische Schmerzen, allgemeines Unwohlgefühl, Dyspepsie, ein Völlegefühl und Flatulenzen.⁶³

Meistens beschreiben die Patienten nahrungsunabhängige, unterschwellig konstante Beschwerden, welche sich je nach Lokalisation nach Nahrungsaufnahme bessern (typisch für einen Ulcus duodeni) oder verschlimmern (v.a. beim Ulcus ventriculi).

Bei einem Drittel der Patienten ist das erste Symptom bereits an eine Komplikation gebunden.^{64, 65}

Bei einem Progress der PUD mit Komplikationen entsprechen die Symptome der jeweiligen Komplikation. So treten bei einem blutenden Ulcus v.a. allgemeine Blutungszeichen wie Blässe, Müdigkeit, Anämie im Blutbild, sowie Hämatemesis und/oder Teerstuhl auf. Bei einem perforierten Ulcus klagt der Patient meistens über plötzlich auftretende stärkste, stechende Schmerzen im gesamten Abdomen, häufig einhergehend mit einer diffusen Abwehrspannung.^{64, 65}

1.2.4 Diagnostik der gastroduodenalen Ulkuskrankheit

Ausgangspunkt der Diagnostik ist meist der klinische Verdacht einer PUD bei Patienten mit entsprechender Klinik.⁶¹

Die Diagnostik beinhaltet zunächst eine körperliche Untersuchung und Blutabnahme. Laborchemisch relevante, zu nennende Parameter sind die Entzündungsparameter Leukozyten und C-reaktives Peptid (CRP), sowie ein kleines Blutbild mit Fokus auf den Hämoglobinwert (Hb). Bei Patienten über 55 Jahre mit einer unkomplizierten PUD und ohne alarmierende Begleitsymptomatik kann auf weitere Diagnostik verzichtet werden und ein Therapieversuch mittels PPI gestartet werden. Sind die Patienten jünger als 55 Jahre und aus einer geographischen Region, in der die Prävalenz von H. P.-Besiedelung über 20 % liegt, sollte eine nicht invasive H. P.-Diagnostik durchgeführt werden. Dabei kann auf ein Urease-Atemtest oder Stuhl-Antigentestung zurückgegriffen werden.⁶¹

Bei älteren Patienten und alarmierenden Begleitsymptomen ist eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) indiziert. Eine ÖGD stellt den Goldstandard in der Diagnostik einer PUD oder der Abklärung anderer gastrointestinaler (GI-) Symptome dar und bietet in einigen Fällen gleichzeitig auch eine Therapiemöglichkeit.⁶⁶

Zu alarmierenden Begleitsymptomen zählen Zeichen einer GI-Blutung, unklarer Gewichtsverlust, ein ungewöhnlich frühes Sättigungsgefühl, Dysphagie, eine Eisenmangelanämie oder eine positive Familienanamnese für obere GI-Malignitäten. Zur Diagnosebestätigung einer H. P.-Infektion oder zum Ausschluss von malignen Veränderungen kann die Entnahme von Biopsien indiziert sein.^{61, 66}

In den meisten Fällen ist das Ulkus im Bereich der kleinen Kurvatur und im Antrum des Magens lokalisiert. Atypische Lokalisationen sind karzinomverdächtig und bedürfen einer weiteren Abklärung mit histologischer Sicherung mittels Probenentnahme im Rahmen einer ÖGD.⁶²

Besteht der Verdacht auf eine Perforation oder auch die Notwendigkeit der Abklärung anderer Ursachen für abdominelle Beschwerden, ist eine bildgebende Diagnostik mittels Sonographie, Röntgen oder Computertomographie (CT) indiziert.^{64, 65}

1.2.5 Therapie der unkomplizierten PUD

Therapieziel bei Vorliegen einer unkomplizierten PUD ist die Identifikation der auslösenden Faktoren und Beseitigung der dadurch entstandenen Dysbalance der protektiven und schädigenden Faktoren und somit die Verhinderung einer Progression zu einer PUD mit Komplikationen.⁶⁷

Bei einer medikamentösen Ätiologie liegt der erste Schritt im Absetzen dieser mit zusätzlicher Unterstützung der gastroduodenalen Schleimhaut mittels PPI-Therapie. Handelt es sich bei der Ätiologie um eine H. P.-Gastritis, ist eine Eradikationstherapie angepasst an die regionale, medikamentöse Resistenzlage indiziert.^{64, 65}

Bei Anzeichen eines blutenden Ulcus wird während der diagnostischen indizierten ÖGD gleichzeitig auch eine Therapie mittels Platzierung von Clips oder Gummiloops, Injektion von Epinephrin oder Thermokoagulation durchgeführt.⁶⁸

Eine operative Therapie ist bei Komplikationen wie einer endoskopisch unstillbaren Blutung, einer Perforation oder bei der Diagnose eines Karzinoms notwendig.⁶²

1.3 Akute Perforation

Ein transmuraler Durchbruch und somit die Eröffnung des Magen- bzw. Darmlumens in den abdominellen oder retroperitonealen Raum wird als Perforation definiert. Es ist eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Komplikation der PUD.⁶⁹

1.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie der akuten Perforation

Bei bestehender PUD und unzureichender Therapie kann sich der zunächst intraluminal gelegene Wanddefekt ausweiten, bis es zu einer Schädigung aller Wandschichten und somit einer Eröffnung des Lumens kommen kann. Die pathophysiologischen Abläufe ähneln denen einer PUD und stellen einen Progress der Erkrankung dar. Somit entsprechen die Ätiologie und Pathophysiologie der akuten Perforation denen einer PUD.^{64, 65}

Bei iatrogener Ätiologie durch einen operativen Eingriff oder Perforation im Rahmen einer ÖGD, kommt es nicht durch eine graduelle Schädigung der Wandschichten, sondern durch simultane, mechanische Verletzung aller Wandschichten zu einem transmuralen Durchbruch.⁶⁹

1.3.2 Klinik der akuten Perforation

Die Klinik ist abhängig von der Dauer und Größe der vorliegenden gastroduodenalen Perforation. Je länger die Perforation (undiagnostiziert) besteht, umso gravierender sind die systemischen Begleitsymptome.

Initial beschreiben die Patienten einen akut auftretenden, stärksten, stechenden Schmerz im gesamten Abdomen.^{64, 65} Der Austritt von intraluminalen Inhalt führt zu einer chemischen Reizung des intraabdominellen Raums und einer konsekutiven chemischen Peritonitis und systemischen Reaktion des Körpers auf die Entzündung, was sich meist als Systemic Inflammatory response syndrome (SIRS) äußert. Dies kennzeichnet sich durch eine diffuse Abwehrspannung über dem gesamten Abdomen sowie den klassischen Infektzeichen mit Fieber, Schüttelfrost und ggf. hämodynamischer Instabilität. Bei ausbleibender Therapie kann es zu einer sekundären bakteriellen Peritonitis und Ausbildung einer Sepsis kommen.⁶⁹ In diesem Stadium sind die körpereigenen Kompensationsmechanismen so weit eingeschränkt, dass die Patienten eine lebensbedrohliche hämodynamische Instabilität entwickeln können, welche eine ausweitete intensivmedizinische Betreuung erfordert.^{70, 71}

1.3.3 Diagnostik und Therapie der akuten Perforation

Die Diagnostik und Therapie einer akuten gastroduodenalen Perforation werden an den klinischen Zustand des Patienten adaptiert. Entscheidend für einen Therapieerfolg sind die frühe Diagnostik und zeitnahe Einleitung einer suffizienten Therapie.^{71, 72}

Als Goldstandard in der Diagnostik bei dem Verdacht auf eine perforierte PUD hat sich die Mehrphasen-CT-Aufnahme etabliert. Diese kann bei hämodynamisch stabilen Patienten durchgeführt werden, welche keine sofortige chirurgische Versorgung benötigen. Klassische Befunde in der CT-Diagnostik sind freie intraabdominelle Luft, in den Peritonealraum ausgetretenes Kontrastmittel, sowie Veränderungen der Duodenalwand, Fettgewebsimbibierung und umgebende Flüssigkeitskolektion (siehe **Abbildung 5-7**).^{63, 69}

Nach Bestätigung der Verdachtsdiagnose ist die weitere Therapie von zwei Faktoren abhängig. Zum einen bestimmen der klinische Zustand des Patienten und zum anderen das Ausmaß der Perforation das weitere Vorgehen. Ein hämodynamisch stabiler Patient mit einer lokal abgekapselten Perforation kann konservativ mit Analgesie, Flüssigkeitssubstitution, PPI und ggf. Antibiotikagabe unter engmaschigen Kontrollen the-

rapiert werden. Bei einer freien Perforation ist eine OP notwendig. Bei kleineren, insbesondere iatrogenen Perforationen kann ein endoskopischer Therapieversuch gewagt werden.^{63, 69} Eine offizielle Empfehlung oder Leitlinien zur Therapie dieses komplexen Krankheitsbildes gibt es jedoch nicht.

Die operative Versorgung und unterschiedliche OP-Verfahren sind Gegenstand dieser Arbeit und werden im Verlauf beschrieben.

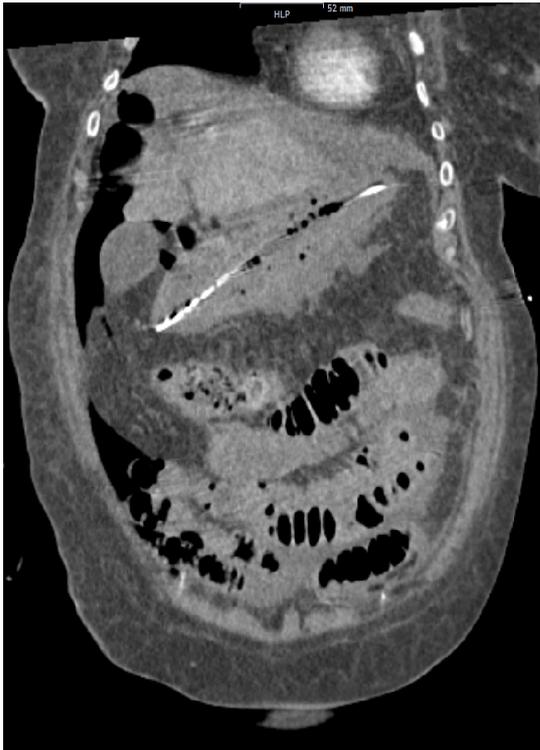


Abbildung 5 Frontalebene des Abdomens, Darstellung von Luftperlen im Bereich des Pylorus und freie Luft im Abdomen, Radiologie Universitätsklinikum Mannheim



Abbildung 6 Sagittalebene des Abdomens, Darstellung von Luftperlen im Bereich des Pylorus und freie Luft im Abdomen, Radiologie Universitätsklinikum Mannheim



Abbildung 5 Axialebene des Abdomens, Darstellung von Luftperlen im Bereich des Pylorus und freie Luft im Abdomen, Radiologie Universitätsklinikum Mannheim

1.4 Fragestellung

DP sind eine schwerwiegende Komplikation von Ulzera, endoskopischen Interventionen, operativen Eingriffen, Traumata oder onkologischen Prozessen.^{2, 3, 9}

Studien haben gezeigt, dass häufig auch ein schneller Therapiebeginn keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielen kann. Mit einer Mortalitätsrate von bis zu 30% reiht sich die DP in eine ähnliche Mortalitätsgröße ein, wie schwere Pneumonien oder Myokardinfarkte.^{1, 5, 6, 73, 74} Oft besteht bei Vorliegen einer DP die Notwendigkeit einer zwei- oder mehrzeitigen Therapie.^{8, 19, 75-78}

Aktuell bestehen keine evidenzbasierten Empfehlungen oder Richtlinien für die Therapie einer komplizierten DP. Demnach ist das Vorgehen in der Therapie einer solchen komplizierten Perforation von der chirurgischen Erfahrung und fachlichen Expertise des jeweiligen behandelnden Chirurgen abhängig. Dies gilt umso mehr für die komplizierten Formen der DP.

Das primäre Ziel dieser multizentrischen Studie ist die Analyse, welches Therapieverfahren die beste Option bei der Versorgung der komplizierten DP darstellt. Sekundäre Ziele sind die Analyse von Risikofaktoren prädestinierend für einen komplizierten Verlauf, eine explorative Analyse der Ätiologien und Implementierung einer möglichen Klassifikation mit Therapieempfehlungen bezogen auf die jeweilige Ätiologie.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Datenerhebung und Beobachtungszeitraum

Es handelt sich um eine multizentrische, retrospektive Analyse. Bei den an der Analyse beteiligten Kliniken handelt es sich neben der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim um die Chirurgische Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, die Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie (Chirurgie I) des Universitätsklinikums Würzburg und die Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden aus den klinikinternen Dokumentationssystemen entnommen und anhand einer vorher erarbeiteten Excel-Tabelle zusammengestellt. Als Grundlage der Analyse dienten die klinischen Daten aller Patienten mit einer operativ versorgten DP in den Jahren 2015 bis 2019. Für die ausgewählte Patientenkohorte wurden weitere prä-, intra- und postoperative Parameter ergänzt.

Ein positives Ethikvotum seitens der Ethikkommission II der Universität Heidelberg liegt vor (Aktenzeichen 2019-879R).

2.2 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten der Patienten mit einer operativ versorgten DP, aus den Jahren 2015 bis 2019 retrospektiv evaluiert und in die Analyse eingeschlossen. Es wurden ausschließlich Daten von Patienten erfasst, welche eine Perforation aboral der Cardia und oral des Treitz'schen Ligaments aufwiesen. Im weiteren Verlauf wurden einige wenige Datensätze aufgrund einer anderen Ätiologie ausgeschlossen. Mit diesen Parametern ergab sich eine Patientenkohorte von 53 Patienten. Erfasste Patientendaten schließen demographische Daten, sowie prä-, intra- und postoperative Parameter mit ein. Zur Übersicht sind diese Charakteristika in **Tabelle 1** dargestellt.

Allgemeine Charakteristika		
-Alter		-Alter bei Primärintervention
-Geschlecht		
Präoperative Parameter		
-Ätiologie der DP	-Zeitintervall von Symptombeginn bis Primärintervention	-Diagnostik
-ECOC-Status		
Intraoperativ (Primärintervention und Revisionen)		
-Operationsart	-Revisionsanzahl	
	-Art der Revision	
Postoperativ		
-Verweildauer (LOS)	-Clavien-Dindo-Klassifikation	-In-Hospital-Mortalität
-Tage auf Intensiv (ITS)		-30-Tage-Mortalität

Tabelle 1 Darstellung der in der Analyse verwendete Parameter

2.2.1 Präoperativ erhobene Parameter

Die demographischen Charakteristika wurden der Patientenakte entnommen. Diese beinhalteten das Geburtsdatum, Geschlecht und das Alter des Patienten am Operationstag.

Die Ätiologie und Symptombdauer der Patienten wurde aus dem Ambulanzbrief erschlossen. Als mögliche Ätiologie der DP wurden die Optionen PUD, endoskopische Intervention, chirurgische Intervention, traumatisches Ereignis und eine DP aufgrund eines Tumorleidens detektiert und als Einteilung festgelegt. Die von Patienten berichtete Symptombdauer wurde in zwei zeitlichen Kategorien (<24 und >24 Stunden) eingeteilt. Art und Befunde der Diagnostik, sowie Zeitpunkt der ersten Intervention wurden ebenfalls aus der Patientenakte entnommen. Durchgeführte Diagnostik wurde kategorisiert in Abdomensonographie, Computertomographie und andere, beispielsweise Röntgenuntersuchungen, Drainagesekretion oder einer nebenbefundlichen Diagnosestellung während einer aus einem anderen Grund durchgeführten Intervention oder OP. Der Zeitpunkt der ersten Intervention wurde des Weiteren in den zeitlichen Bezug zum Erstkontakt des Patienten mit einem Arzt gesetzt und ebenfalls in die zeitlichen Kategorien kürzer und länger als 24 Stunden eingeteilt. Die Erhebung des Eastern Cooperative Oncology Group-Status (ECOG-Status) erfolgte aus denen in der Anamnese erhobenen klinischen Daten der Patienten vor dem Ereignis. Die Kohorte wurde im Anschluss in zwei Gruppen eingeteilt anhand des berechneten ECOG-Wertes. Eine Gruppe enthielt Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) und die andere Gruppe enthielt Patienten in reduziertem/multimorbiden Allgemeinzustand (ECOG 3 und 4), bemessen vor der DP.

2.2.2 Intraoperativ erhobene Parameter

Die intraoperativ erhobenen Parameter umfassten das Procedere der durchgeführten OP, sowie Anzahl und Art der Revisionen. Die dafür benötigten Informationen wurden aus den jeweiligen Operationsberichten entnommen.

Bei der Primärintervention handelte es sich um folgende Procedere:

- einfache chirurgische Übernähung mit oder ohne Endo-VAC-Anlage
- chirurgische Übernähung mit zusätzlichem Omentum-, Kolon-, oder Ligamentumpatch
- pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (PPPD, englisch: Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy)

2.2.3 Postoperativ erhobene Parameter

Erfasste Parameter umfassten die Verweildauer (LOS), sowie verbrachte Tage auf der Intensivstation (ITS). Der Clavien-Dindo-Score wurde anhand der dokumentierten postoperativen Parameter ermittelt, welche aus der Patientenakte ermittelt wurden. Anschließend wurden die Patienten zusätzlich anhand des Clavien-Dindo-Scores in zwei Gruppen ($\leq 3a$ und $\geq 3b$) eingeteilt.

Außerdem wurden die In-Hospital-Mortalität, die 30-Tage-Mortalität sowie die Gesamtmortalität bestimmt.

2.3 Definitionen

Verweildauer (Length of Stay, LOS)

Zeitintervall in Tagen (d) des Klinikaufenthalts, welcher diesem Behandlungsfall zugeordnet wird. Das Zeitintervall wird anhand der Tage von Beginn des stationären Aufenthalts bis zur Entlassung berechnet. Im Falle des Exitus letalis wird dieser als Endpunkt der Berechnung gewertet.

Früh diagnostizierte Duodenalperforation

Eine DP wird als früh diagnostizierte Perforation definiert, wenn die (operative) Versorgung in unter 24 Stunden nach Symptombeginn erfolgt.

Älteres Patientenkollektiv

Als der älteren Patientengruppe zugehörige Patienten zählen alle eingeschlossenen Patienten ab 75 Jahre.

Ulkusleiden-assoziierte Perforation

Als Ulkusleiden-assoziierte Perforationen werden alle Perforationen gewertet, welche im Rahmen eines Ulkus entstehen. Dabei sind zwei wesentliche Faktoren zu nennen, die NSAR- Einnahme und eine H. p.-Infektion. Gemein haben beide genannten Faktoren eine Schädigung der Wandschichten, welche im Rahmen ihres jeweiligen Pathomechanismus zu einer konsekutiven Eröffnung des Lumens und Perforation führen können.

Schwerwiegende Komplikationen

Die Einteilung der Komplikationen erfolgt anhand des Clavien-Dindo-Scores.⁷⁶ Schwerwiegende Komplikationen werden als Komplikationen mit einem Score von 3b oder größer definiert.

Endoskopisch assoziierte Perforationen

Als endoskopisch assoziierte Perforationen werden alle Perforationen gewertet, die iatrogen während einer endoskopischen Intervention stattfinden.

Chirurgisch assoziierte Perforationen

Als chirurgisch assoziierte Perforationen werden alle Perforationen gewertet, die iatrogen während eines operativen Eingriffs als Komplikation erfolgten.

Traumatisch und andere Perforationen

Als traumatisch assoziierte Perforationen werden alle Perforationen gewertet, die im Rahmen eines stumpfen oder spitzen Traumas auftreten.

Unter anders assoziierte Perforationen fallen Perforationen, die beispielsweise im Rahmen einer Tumordinfiltration auftreten.

Salvage Pancreatectomy

In dieser Arbeit wird der Begriff Salvage Pancreatectomy als Synonym für eine PPPD verwendet.

Revision

Die Revision beschreibt eine erneute chirurgische Intervention im selben Operationsgebiet, die nicht gleichzeitig zur Primärintervention stattfindet. Eine Revision erfolgt meist aufgrund postoperativer Komplikationen. Die Anzahl der Revisionen wurde für jeden Patientenfall anhand der Operationsberichte nachvollzogen.

Morbidität

Die Morbidität wird im Rahmen dieser Arbeit als das Auftreten postoperativer Komplikationen definiert.

Mortalität

30-Tage Mortalität

Die 30-Tage Mortalität wird durch den Tod des Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach der Primäroperation definiert.

In-Hospital Mortalität

Die In-Hospital Mortalität wird durch den Tod des Patienten noch während der stationären Behandlung definiert.

Clavien-Dindo-Klassifikation

Die Klassifikation nach Clavien-Dindo (**siehe Tabelle 2**) dient zur Einteilung der postoperativen Komplikationen und unterscheidet fünf Schweregrade.⁷⁹

Grad	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. <i>Erlaubte therapeutische Maßnahmen:</i> Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Außerdem eingeschlossen ist die bettseitige Wundöffnung.
Grad II	Pharmakologische Behandlung mit anderen Medikamenten als unter Grad I berücksichtigt sowie Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung.
Grad III	Chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
Grad IIIa	Eingriff ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Eingriff mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich Komplikationen des ZNS (Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung)) mit Notwendigkeit der intensivmedizinischen Versorgung
grad IVa	Einzelorganversagen (einschließlich Dialyse)
grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

Tabelle 2 Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Clavien und Dindo⁷⁹

ECOG-Performance Status (ECOG/WHO-Status)

Der ECOG-Performance Status (**siehe Tabelle 3**) ist ein 1982 von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), heute ECOG Cancer Research Group, entwickelter und veröffentlichter Score und ermöglicht eine Fremdeinschätzung des Aktivitätsstatus und Allgemeinzustandes onkologischer und/oder geriatrischer (multimorbider) Patienten.⁸⁰

Grad	Definition
Grad 0	Normale, in allen Bereichen uneingeschränkte Belastung und Aktivitätsgrad, wie vor der Erkrankung
Grad I	Einschränkung bei starker körperlicher Anstrengung; vollständig gehfähig; leichte körperliche Arbeit/Anstrengung bzw. sitzende Tätigkeiten (z.B. Büroarbeit/ leichte Hausarbeit) möglich
Grad II	Vollständig gehfähig; eigenständige Pflege und Selbstversorgung möglich; nicht arbeitsfähig; weniger als 50 % der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
Grad III	Eigenständige Pflege und Selbstversorgung nur eingeschränkt möglich, mehr als 50 % der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
Grad IV	Vollständig pflegebedürftig; keinerlei Selbstversorgung möglich; komplett an Bett oder Stuhl gebunden
Grad V	Tod des Patienten

Tabelle 3 Einschätzung des Aktivitätsstatus und Allgemeinzustandes eines Patienten anhand des ECOG/WHO Performance Scores⁸⁰

2.4 Operative Eingriffe

Prinzipiell kann die Therapie einer DP laparoskopisch oder offen chirurgisch durchgeführt werden. Bei der laparoskopischen OP werden die Trokare so platziert, dass eine gute Übersicht sowie Bewegungsfreiheit im Ober- und Mittelbauch gegeben sind. Dies erfolgt nach dem jeweiligen Hausstandard.

Der offen chirurgische Ansatz erfolgt meist über eine Medianlaparotomie, oder nach Anpassung der Schnittführung je nach durchzuführender Operation. Zusätzlich kann gegebenenfalls eine Anpassung der Schnittführung aufgrund stattgehabter OPs erfolgen.

Primär erfolgt eine Exploration der Bauchhöhle zur Bestimmung des Ausmaßes und Beurteilung gegebenenfalls bestehender Begleitprozesse, wie beispielsweise einer Peritonitis. Anschließend erfolgt die Darstellung der DP und Beurteilung des Perforationsausmaßes. Beeinflusst durch den intraoperativen Befund erfolgt nun die Entscheidung für das folgende Operationsverfahren und damit die Therapie der DP.

Ziel eines jeden Operationsverfahrens ist die Defektsanierung und Beibehaltung beziehungsweise Wiederherstellung der Darmkontinuität. Um dies am Ende der durchgeführten OP sicherzustellen, erfolgt stets eine Überprüfung der Suffizienz der angelegten Quervernähung bzw. Anastomose. Das Legen von Drainagen vor Beendigung des Eingriffs kann zur postoperativen Verlaufskontrolle indiziert sein.^{12, 81-85}

2.4.1 Grundzüge des OP-Verfahrens einer einfachen Übernähung

Der am wenigsten radikale Ansatz zur Perforationssanierung ist eine einfache Quervernähung des Defektes. Diese wird je nach Hausstandard in ein- oder zweireihiger kontinuierlicher Nahttechnik durchgeführt. Es kann gegebenenfalls nach entsprechender vorheriger Präparation ein Omentumpatch, ein Ligament-Patch oder eine weitere Darmschlinge (z.B. Jejunalschlinge) zur Verstärkung des Gewebes verwendet werden.^{12, 81}

2.4.2 OP-Verfahren bei kompliziertem OP-Situs

Ein radikalerer und bei gravierenderen intraoperativen Befunden indizierter Therapieansatz sind die Operationsverfahren einer PPPD oder eines Roux-Y-Magenbypasses.

2.4.2.1 Grundzüge einer Pyloruserhaltenden Pankreatikoduodenektomie

Der Eingriff der PPPD erfolgt in den häufigsten Fällen im offen chirurgischen Ansatz, meist mittels bogenförmiger, kranial, konvexer, querer Oberbauchlaparotomie. Nach Exploration des OP-Situs erfolgt die Cholezystektomie zur Vermeidung ascendierender Cholangitiden nach Anlage der biliodigestiven Anastomose. Anschließend erfolgt die Mobilisation des Pankreas und des Duodenums. Hierbei wird nach ventraler Palpation des Pankreas, die Bursa Omentalis eröffnet und nach Mobilisation der rechten Kolonflexur das Duodenum mittels des Kocher'schen Manövers mobilisiert. Anschließend an die vollständige Mobilisation erfolgt die Ligatur und Durchtrennung der versorgenden Gefäße des Duodenums und die postpylorische Durchtrennung des Duodenums. Im nächsten Schritt wird der Ductus choledochus durchtrennt und für eine spätere Anastomosierung in die Jejunalschlinge vorbereitet. Nach sorgfältiger Ligatur und Durchtrennung aller versorgenden und abführenden Gefäße des Pankreas, wird dieses durchtrennt und der Pankreaskopf herausgelöst. Im weiteren Verlauf wird nun, nach Mobilisation der Flexura duodenojejunalis das Jejunum durchtrennt und der orale Jejunalstumpf in den rechten Oberbauch positioniert. Dabei wird meist eine retrokolische Positionierung des Jejunums gewählt. Nach richtiger Positionierung wird der Jejunalstumpf übernäht und das durch die Mobilisation eröffnete Mesenterium verschlossen. Nun werden die notwendigen Anastomosen angelegt. Im ersten Schritt erfolgt eine Pankreatikojejunostomie mit Anastomosierung des Pankreas-Parenchyms und des Ductus pankreaticus. Anschließend erfolgt die biliodigestive Anastomose, auch Choledochojejunostomie, zwischen dem Ductus choledochus und dem Jejunum. Abschließend erfolgt die Duodenojejunostomie zur Kontinuitätswiederherstellung der Magen-Darm-Passage (siehe **Abbildung 8**).

Nach Sicherstellung der Anastomosensuffizienz und Blutstillung werden, je nach Hausstandard, Drainagen platziert und der Situs fachgerecht verschlossen. ^{12, 81-85}

Rekonstruktion nach Pylorus-erhaltender Pankreaskopfresektion: der Magen bleibt erhalten, das postpylorische Duodenalsegment (3 bis 4 cm) wird 40 cm distal der biliodigestiven Anastomose End-zu-Seit auf die von Pankreas und Gallengang abführende Dünndarmschlinge anastomosiert (Chirurg. Univ. Klinik Rostock)

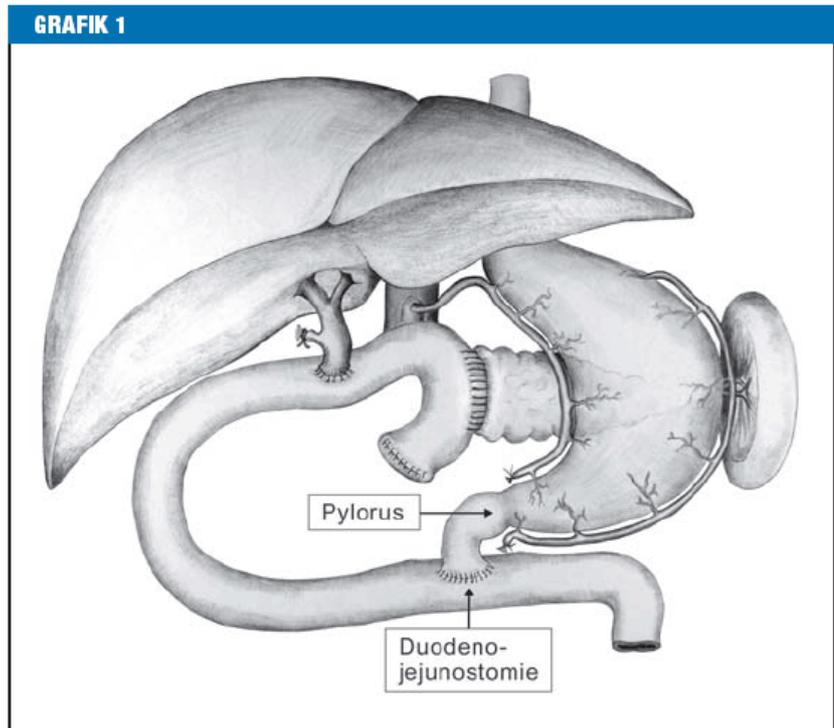


Abbildung 8 Schematische Darstellung der im Rahmen einer PPPD angelegten Anastomosen⁸⁶

2.4.2.2 Grundzüge eines Roux-Y-Magenbypasses

Im Rahmen einer ausgeprägteren, komplizierten DP kann eine distale Resektion des Magens notwendig sein. Hier greift man auf die rekonstruktiven Schritte des Eingriffes eines Roux-Y-Magenbypasses, einer OP ursprünglich aus dem Bereich der Adipositas- und Tumorchirurgie zurück.

In den häufigsten Fällen wird die OP laparoskopisch durchgeführt. Nach Platzierung der Trokare nach Hausstandard, erfolgt die Exploration des OP-Situs.

Der His-Winkel wird als Startpunkt für die Bildung des Magenpouches aufgesucht. Die Bildung des Magenpouches erfolgt von der kleinen Kurvatur, unter Schonung der A. gastrica sinistra, horizontal in Richtung der großen Kurvatur. Die Dissektion des Magens erfolgt in dreieckiger Form mit Orientierung in Richtung des linken Zwerchfellschenkels durch Klammernahtgeräte. Hierbei wird der Magenfundus meist vollständig entfernt. Nach Beendigung dieses OP-Schrittes erfolgt eine Blutstillung entlang der Klammernahtreihe. Im Rahmen dieser OP aufgrund einer DP kann die Größe des Magenpouches individuell angepasst werden. Meist wird ein deutlich kleinerer Teil des Magens reseziert.

Der nächste Abschnitt der OP widmet sich der Präparation der biliodigestiven Schlinge. Hierfür wird eine ca. 50cm aboral des Treitz'schen Bandes abgemessene Jejunalschlinge verwendet.

Diese wird antekolisch an den neu gebildeten Magenpouch herangeführt und parallel befestigt. Unter Verwendung eines weiteren Klammernahtgerätes für die Hinterwand und fortlaufender Handnaht für die Vorderwand erfolgt die Gastrojejunostomie. Durch Platzierung einer Magensonde im Bereich der Anastomose und Gabe von Methylblau wird die Anastomose überprüft. Bei Suffizienz erfolgt im Anschluss die Durchtrennung der Darmkontinuität mit Absetzen der biliodigestiven Schlinge. Im Falle einer PUD erfolgt nun die Resektion des betroffenen Abschnittes. Nun erfolgt die Anlage der notwendigen Anastomosen. Bei Resektion des Duodenums muss, je nach Höhe der Resektion, eine Anastomose zwischen dem biliären Duktalsystem und einer weiter aboral liegenden Dünndarmschlinge erfolgen. Zusätzlich, als Teil jedes Roux-Y-Magenbypasses erfolgt eine Entero-Enterostomie meist zwischen distalem Duodenum oder Ileum und dem distalen Jejunum. Diese Anastomose erfolgt weiter aboral als die Gastrojejunostomie (siehe **Abbildung 9**). Somit ist nach Anlage der Anastomosen der biliäre Abfluss gewährleistet und die DP behoben. Je nach intraoperativem Befund kann eine zusätzliche Cholezystektomie notwendig sein. Nach Sicherstellung der Anastomosensuffizienzen und abschließender Blutstillung werden, je nach Hausstandard, Drainagen platziert und der Situs fachgerecht verschlossen.^{12, 81-85}

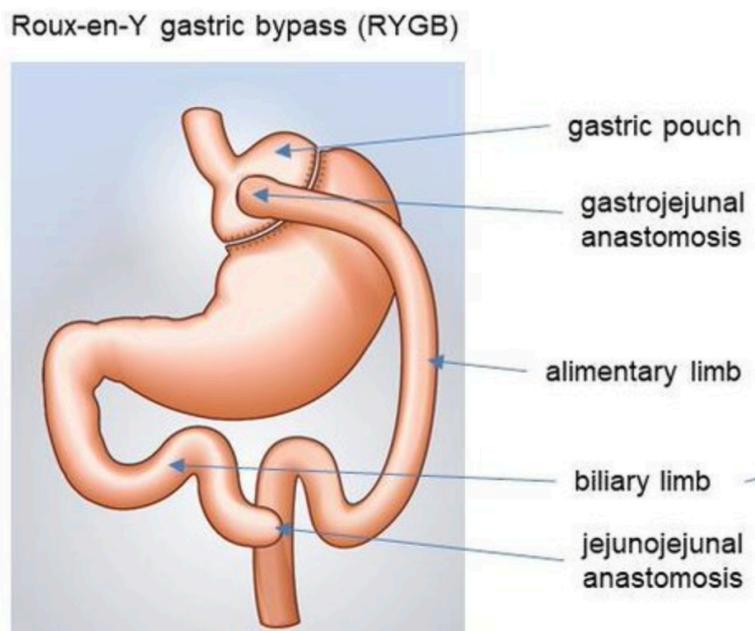


Abbildung 9 Schematische Darstellung der Anastomosen eines Roux-Y-Magenbypasses⁸⁷

2.5 Datenanalyse und statistische Auswertung

Datenanalyse

Im Rahmen der Datenanalyse wurden folgende Datensätze erhoben:

- Demographische Informationen
 - Alter, Geschlecht, Ätiologie der Perforation und Vorerkrankungen, Dauer der Hospitalisierung, Mortalität
- Diagnostische Methoden
 - Abdomensonographie, Computertomographie, Röntgenuntersuchungen, Untersuchung der Drainagesekrete und Andere); Zeitintervall seit Symptombeginn (unter oder über 24 Stunden)
- Durchgeführtes therapeutisches Prozedere
 - Chirurgische Übernähung, chirurgische Übernähung und Endo-VAC, chirurgische Übernähung und Omentumpatch, Kolonpatch, Pankreas-kopfresektion und Andere)

All diese Datensätze wurden in die Ergebnisanalyse mit einbezogen.

Statistische Auswertung

Alle Charakteristika wurden in Gruppen eingeteilt, um Variablen zu klassifizieren.

- Nominal skalierte Daten
 - Geschlecht, Ätiologie der Duodenalperforation, Diagnostische Verfahren, Operationsart, Art der Revision, In-Hospital Mortalität, 30-Tage Mortalität
- Ordinal skalierte Daten
 - ECOG-Status, Clavien-Dindo-Klassifikation
- Verhältnis skalierte Daten
 - Alter, Alter bei Primärintervention, Zeitintervall von Symptombeginn bis Primärintervention, LOS, Tage auf ITS
- Absolut skalierte Daten
 - Anzahl der Revisionen

Im Rahmen der univariaten Untersuchung, in welcher die Beziehung einzelner Faktoren in Bezug auf die Mortalität untersucht wurde, wurde der Pearson's Chi-Quadrat-Test zur statistischen Auswertung genutzt. Patienten mit einem Datensatz, welcher mehr als 10 % fehlende Dateninformationen aufwies, wurden von der statistischen Datenauswertung ausgeschlossen.

Die multivariate Analyse wurde mit allen Faktoren durchgeführt, welche in der univariaten Analyse eine Signifikanz von $p < 0.05$ aufwiesen. Zusätzlich wurden weitere, möglicherweise klinisch relevante Variablen, unabhängig von der Signifikanz mit in die Untersuchung aufgenommen, um potenzielle Störgrößen zu detektieren.⁸⁸ Für diesen Schritt der Analyse wurde eine binär-logistische Regressionsanalyse verwendet. Alle Testergebnisse mit einem p-Wert < 0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Die statistischen Berechnungen wurden mittels Excel (Microsoft, Redmond, Wash) und PASW Statistics 18.0 für Windows (Chicago, Ill) durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Charakteristika der Gesamtkohorte

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 53 Patienten, welche zwischen 2015 und 2019 aufgrund einer DP operativ behandelt wurden. Ein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, aufgrund eines fehlenden Datenanteils von über 10 %. Die Versorgung erfolgte an den Chirurgischen Kliniken der Universitätskliniken Mannheim, Dresden, Lübeck und Würzburg.

3.1.1 Präoperative Parameter

Die Gesamtkohorte bestand zu 49 % aus weiblichen Patientinnen (n = 26). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Primärintervention lag bei 72,5 Jahren (Altersspanne 23-93 Jahre). Die Gesamtkohorte wurde unterteilt in bereits präoperativ multimorbide Patienten (n = 31; 58,5 %; ECOG 3 und 4) und Patienten, die vor der DP einen guten Gesundheitszustand aufwiesen (n = 21; 39,6 %; ECOG 0-2).

Ätiologisch zeigten sich bei 24 Patienten (45,3 %) eine NSAR oder H. p. induzierte Perforation, bei 12 Patienten (23,1 %) eine Perforation aufgrund endoskopischer Komplikationen, bei 14 Patienten (26,4 %) aufgrund einer chirurgischen Komplikation und bei zwei Patienten (3,8 %) eine Perforation aufgrund einer malignen Grunderkrankung. Drei Patienten (5,6 %) erhielten als Diagnostik eine Abdomensonographie, 29 Patienten (54,7 %) erhielten eine CT-Untersuchung des Abdomens, bei zwölf Patienten (22,6 %) wurde die Diagnose anhand auffälliger Drainagesekrete gestellt, bei vier Patienten (7,5 %) erfolgte eine röntgenologische Abdomenübersicht, bei drei Patienten (5,6 %) wurde die Perforation im Rahmen einer Intervention detektiert und somit die Diagnose gestellt und bei zwei Patienten (3,8 %) wurde die Perforation intraoperativ im Rahmen eines anderen Eingriffs, bzw. initial anderer Diagnose, diagnostiziert.

Bei 25 Patienten (47,1 %) erfolgte die Diagnosestellung der Perforation innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn. Zur Übersicht sind die präoperativen Parameter in **Tabelle 4** dargestellt.

	Anzahl der Patienten (Gesamtkohorte: n = 53) n (%)
<i>Präoperative Parameter</i>	
Alter bei Primärintervention	72,5 (23-93 Altersspanne)
Alter <75 Jahre	21 (39,6)
Geschlecht weiblich	26 (49,0)
<i>Ätiologie</i>	
NSAR/H. pylori	24 (45,3)
Endoskopisch	12 (22,6)
Chirurgisch	14 (26,4)
Maligne	2 (3,8)
Fehlende Daten	1 (1,9)
<i>Diagnostik</i>	
Sonographie	3 (5,6)
Computertomographie	29 (54,7)
Drainagesekrete	12 (22,6)
Röntgen	4 (7,5)
Intervention	3 (5,6)
Operation	2 (3,8)
<i>ECOG</i>	
0, 1, 2	21 (39,6)
3, 4	31 (58,5)
Fehlende Daten	1 (1,9)
Symptombeginn bis OP < 24 h	25 (47,1)

Tabelle 4 Demographische Charakteristika der Patienten der Gesamtkohorte (n = 53), Ätiologie der DP, Diagnostische Verfahren und ECOG-Status präoperativ

3.1.2 Intra- und postoperative Parameter

3.1.2.1 Prozeduren

Die Daten von 52 Patienten wurden in die weitere Analyse eingeschlossen. Alle 52 Patienten erhielten eine operative Intervention. Bei 28 Patienten (53,9 %) wurde die DP mit ausschließlich einer einmaligen chirurgischen Intervention therapiert. Bei den anderen Patienten mussten zwischen einer und 23 Revisionen durchgeführt werden. 18 (34,6 %) der 52 operierten Patienten verstarben. 13 (72,2 %) dieser 18 Patienten gehörten der Patientenkohorte an, welche revidiert werden musste. Davon verstarben zwölf Patienten (66,6 %) im Krankenhaus. 15 (83,3 %) der 18 Patienten, die verstarben, hatten einen ECOG-Status über 2.

31 (59,6 %) der Patienten erhielten als Primäreingriff einen Verschluss der Perforation durch eine einfache Übernähung ohne Anlage eines Endo-VAC Systems, bei einem Patienten (1,9 %) wurde zusätzlich ein Endo-VAC System angelegt. Bei 16 Patienten (30,8 %) wurde im Primäreingriff zusätzlich ein Peritoneal- Ligamental- oder Omentumpatch angelegt, ein Patient (1,9 %) erhielt zusätzlich zur Übernähung einen Kolonpatch und bei ebenfalls zwei Patienten (3,9 %) wurde primär eine Pankreaskopf-Resektion durchgeführt. Ein Patient (1,9 %) hat bei ausgeprägter nekrotisierender Pankreatitis eine deutlich ausgeweiterte OP mit Nekrosenabtragung und Abszessausräumung, sowie einer Übernähung der DP erhalten.

Von den 31 Patienten (59,6 %), welche eine einfache Übernähung ohne Anlage eines Endo-VAC Systems erhielten, mussten elf Patienten (35,5 %) revidiert werden. Von den elf revidierten Patienten hatten acht Patienten (72,7 %) einen ECOG-Status über 2. Die revidierten Patienten lagen im Durchschnitt 31 Tage (0-62) auf der ITS. Vier (26,4 %) der elf revidierten Patienten verstarben. Alle vier Patienten (100 %) hatten einen ECOG-Status über 2.

Der eine Patient mit Übernähung und zusätzlichem Endo-VAC erhielt vier Revisionen, hatte einen 31-tägigen Aufenthalt auf der ITS und verstarb im Verlauf. Auch dieser Patient hatte präoperativ einen ECOG-Status über 2.

Von den 16 Patienten (30,8 %) mit initialer Übernähung und zusätzlich einem Peritoneal-, Ligamental- oder Omentumpatch, wurden zehn Patienten (62,5 %) revidiert. Acht (80 %) der zehn revidierten Patienten hatten einen ECOG-Status über 2.

Die revidierten Patienten lagen im Durchschnitt 25 Tage (3-61) auf der ITS.

Sieben (70 %) der zehn revidierten Patienten verstarben. Sechs (85,7 %) der sieben verstorbenen Patienten hatten einen ECOG-Status über 2.

Der Patient (1,9 %) mit initialer Übernähung und zusätzlich einem Kolonpatch musste nicht revidiert werden. Dieser Patient hatte einen ECOG-Status über 2. Er lag drei Tage auf der ITS und konnte im Verlauf ohne Komplikationen entlassen werden.

Von den zwei Patienten (3,9 %), die initial eine PPPD erhielten, wurde einer (50 %) revidiert. Der Patient lag 37 Tage auf der ITS und verstarb im Verlauf. Dieser Patient hatte präoperativ ebenfalls einen ECOG-Status über 2.

Der Patient mit der ausgeweiteten Nekrosektomie und Abszessausräumung bei nekrotisierender Pankreatitis musste im Verlauf 23-mal revidiert werden. Er verbrachte insgesamt 103 Tage auf der ITS, konnte aber schlussendlich entlassen werden. Dieser Patient hatte präoperativ einen ECOG-Status von 1-2.

14 der Patienten (58,3 %), die eine Revision benötigten, erhielten die OP aufgrund einer Nahtinsuffizienz, davon waren bei sechs Patienten (42,9 %) initial eine einfache Übernähung, bei einem Patienten (7,2 %) zusätzlich die Anlage eines Endo-VAC und bei den anderen sieben Patienten (50 %) eine Übernähung plus Omentumpatch durchgeführt worden.

Bei vier Patienten (16,7 %) war die Revision aufgrund einer Nachblutung notwendig. Drei dieser Patienten (75 %) erhielten initial eine einfache Übernähung der Perforation, der vierte Patient (25 %) erhielt initial zusätzlich die Anlage eines Omentumpatches. Die weiteren Revisionen waren aufgrund einer Perforation an anderer Stelle (n = 1, 4,2 %), einer Anastomoseninsuffizienz nach initialer Duodeno-Jejunostomie nach Roux-Y (n = 1; 4,2 %), einer Nahtdehiszenz der mittleren Laparotomiewunde nach initialer Whipple-OP (n = 1; 4,2 %) und aufgrund einer klinischen Verschlechterung des Allgemeinzustandes (n = 3; 12,5 %) notwendig. Bei zwei (66,6 %) der letzten drei Patienten wurde initial nur eine einfache Übernähung, bei dem dritten Patienten (33,3 %) eine Übernähung mit Anlage eines Omentumpatches durchgeführt.

Insgesamt, inklusive der Revisionsoperationen, erhielten fünf Patienten (9,6 %) eine „Salvage pankreatectomy“ (PPPD), zwei (40 %) dieser fünf Patienten verstarben.

Ein Patient mit einem ECOG-Status von 1 erhielt als erste Revision eine PPPD und benötigte zwei weitere Revisionen im postoperativen Verlauf. Er wurde drei Tage intensivmedizinisch betreut und konnte im Verlauf mit suffizientem Endergebnis aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Zwei weitere Patienten mit jeweils einem ECOG-Status über 2 erhielten eine PPPD nach multiplen Revisionen und benötigten beide mehrere Revisionen im weiteren postoperativen Verlauf. Der eine Patient verweilte 42 Tage auf der ITS, konnte dann aber in gutem Allgemeinzustand entlassen werden, der andere Patient verweilte 17 Tage auf der ITS und verstarb im Verlauf. Die Mortalität dieser beiden Patienten lag demnach bei 50 %.

Daraus schließend zeigt sich, dass unter den vier multimorbiden Patienten (ECOG-Status 3 und 4), welche eine PPPD erhielten, die Mortalität bei 50 % lag.

Die Entscheidung für das jeweils durchgeführte Prozedere folgte keinem standardisierten Therapieschema, sondern zeigte sich als ein Zusammenspiel aus fachlicher Expertise des Chirurgen und des individuellen Gesundheitszustandes des Patienten. Es ließ sich erkennen, dass alle Patienten, welche initial oder im Verlauf eine „Salvage Pancreatectomy“ erhielten eine dorsale Perforation oder eine Perforation am gastroduodenalen Übergang aufwiesen.

Zur Übersicht sind die eben beschriebenen Parameter in **Tabelle 5** dargestellt.

	Anzahl der Patienten (Gesamtkohorte: n = 52) n (%)
<i>Intraoperative Parameter- Operationsarten</i>	
chirurgische Übernähung, Endo-VAC	1 (1,9)
chirurgische Übernähung	31 (59,6)
chirurgische Übernähung und	
- Omentumpatch	16 (30,8)
- Kolonpatch	1 (1,9)
Pankreaskopfresektion	2 (3,9)
Andere	1 (1,9)
<i>Revisionen (Notwendigkeit) und dazugehörige Initiale OP</i>	
Anzahl der Revisionen: n = 24	
Nahtinsuffizienz	14 (58,3)
- Initial Übernähung	6 (42,9)
- Initial Übernähung und Endo-VAC	1 (7,2)

- Initial Übernähung und Omentum- patch	7 (50)
Nachblutung	4 (16,7)
- Initial Übernähung	3 (75)
- Initial Übernähung und Omentum- patch	1 (25)
Andere Perforation	1 (4,2)
- Initial Übernähung	1 (100)
Anastomoseninsuffizienz	1 (4,2)
- Initial Duodeno-Jejunostomie nach Roux-Y	1 (100)
Platzbauch	1 (4,2)
- Initial Whipple	1 (100)
Klinische Verschlechterung	3 (12,5)
- Initial Übernähung	2 (66,6)
- Initial Übernähung mit Omentum- patch	1 (33,3)
<i>Postoperative Parameter</i>	
LOS, Tage (Durchschnitt/Spanne)	33,4 (1 bis 142 Tagesspanne)
<i>Clavien Dindo</i>	
0	12 (23,1)
1	5 (9,6)
2	0 (0)
3a	0 (0)
3b	13 (25)
4a	1 (1,9)
4b	3 (5,8)
5	18 (34,6)
<i>Zusammenfassend</i>	
≤ 3a	17 (32,7)
≥ 3b	35 (67,3)

Tabelle 5 Intraoperative Verfahren der Patienten (n = 52); Revisionen, Postoperative Parameter

3.1.2.2 Short Term Outcome

Morbidität

35 der 52 Patienten (67,3 %) präsentierten sich mit schwerwiegenden Komplikationen (Clavien-Dindo $x \geq 3b$).

In-hospital Mortalität

Zwölf Patienten (23,1 %) starben ursächlich an der DP während des Krankenhausaufenthaltes (In-hospital Mortalität). Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt lag bei 33,4 Tagen (Zeitspanne 1-142).

30-Tage Mortalität

Sechs Patienten (11,5 %) verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten OP, aber außerhalb des Krankenhauses (30-Tage Mortalität).

Somit liegt die Gesamtmortalität aller aufgrund einer DP versorgten Patienten bei 18 Patienten (34,6 %). Zur Übersicht ist das Short Term Outcome in **Tabelle 6** dargestellt.

	Anzahl der Patienten (Verstorbene Patienten: n=18) n (%)
Short Term Outcome	
Morbidität (aller Patienten, n=52)	35 (67,3)
In-hospital Mortalität	12 (23,1)
30-Tage Mortalität	6 (11,5)
Gesamtmortalität	18 (34,6)

Tabelle 6 Short Term Outcome mit Morbidität und Mortalitätscharakteristika

3.2 Analysetechniken

Es wurde die standardisierte Vorgehensweise, einer in Stufen aufgebauten Analyse, mit initial univariater und dann im Anschluss mit signifikant und klinisch wichtig erscheinenden Faktoren multivariater Analyse durchgeführt. Die Intention der Analyse war die Beantwortung der initialen Fragestellung, ob es eine präferierte Therapiemöglichkeit komplizierter DP gibt.

3.2.1 Univariate Analyse

Es wurde eine univariate Analyse zur Bestimmung möglicher Risikofaktoren wie Ätiologie, Patientencharakteristika oder Art des durchgeführten Prozederes und deren Einfluss auf den Verlauf des Krankheitsbildes durchgeführt.

Die In-hospital Mortalität wurde als primärer Zielparameter festgelegt. Der einzige Parameter, welcher eine Signifikanz in Bezug auf die Mortalität der Patienten zeigte, war der präoperative Zustand des Patienten. Elf (91,7 %) der zwölf im Krankenhaus verstorbenen Patienten präsentierten sich präoperativ mit einem ECOG-Status über 2 ($p = 0.017$).

Zur Übersicht ist die univariate Analyse in **Tabelle 7** dargestellt.

	n (%)	p-Wert
	Mortalität	
Weiblich	8 (66.6)	0.324
Männlich	4 (33.3)	
Ältere Patienten	6 (50.0)	0.512
Jüngere Patienten	6 (50.0)	
ECOG >2	11 (91.7)	0.017
ECOG 0-2	1 (8.3)	
Frühe Perforation (<24h)	6 (50.0)	0.746
Späte Perforation (>24h)	6 (50.0)	
<i>Ätiologie</i>		
NSAR/ H. Pylori	7 (58.3)	0.629
Endoskopische Komplikationen	3 (25.0)	
Chirurgische Komplikationen	2 (16.7)	
Maligne	0	
<i>Prozeduren</i>		
Chirurgische Übernähung, und Endo-Vac	0	0.588
Chirurgische Übernähung	6 (50.0)	
Chirurgische Übernähung, Omentumpatch	5 (41.6)	
Kolonpatch	0	
Pankreaskopfresektion	1 (8.3)	
Andere	0	

Tabelle 7 Univariate Analyse verschiedener Risikofaktoren in Bezug auf die In-hospital Mortalität in der verstorbenen Patientenkohorte (n = 12). Bei multiplen Eingriffen wird nur der Primäreingriff dargestellt. ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

3.2.2 Multivariate Analyse

Zur Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren wurde eine multivariate Analyse durchgeführt.

Da sich der präoperative Zustand, dargestellt durch den ECOG-Status des Patienten in der univariaten Analyse als signifikant darstellte, wurde dieser Parameter ebenfalls in der multivariaten Analyse hinzugezogen und mit der In-hospital Mortalität in Relation gesetzt. Des Weiteren wurden andere ebenfalls relevante klinische Parameter wie Alter, Geschlecht und Symptombeginn mit einbezogen.

Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich der präoperative Zustand des Patienten als unabhängiger protektiver Faktor (95 % CI -4,67 bis -0,29; $p = 0,027$).

Zur Übersicht ist die multivariate Analyse in **Tabelle 8** dargestellt.

	OR	95 % CI	<i>p</i> -value
Weiblich		-0.068-	
Männlich	1.17	2.34	0.28
Ältere Patienten		-1.31 –	
Jüngere Patienten	0.06	1.69	0.80
ECOG >2		- 4.67- -	
ECOG 0-2	4.92	0.29	0.027
Frühe Perforation		-1.16 –	
Späte Perforation	0.12	1.67	0.724

Tabelle 8 Multivariate Analyse von Risikofaktoren für In-hospital Mortalität in der verstorbenen Patientenkohorte (n = 12). (ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status; 95 % CI = 95 % confidence interval)

4 DISKUSSION

In der hier durchgeführten Studie wurden insgesamt 52 Patienten aus einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren mit einer chirurgisch versorgten Duodenalperforation untersucht und hinsichtlich eines bestmöglichen Therapieverfahrens komplizierter Duodenalperforationen und Detektion möglicher Risikofaktoren prädestinierend für einen komplizierten Verlauf analysiert. Sowohl die univariate als auch die multivariate Analyse identifizierte den präoperativen Zustand des Patienten, gemessen am ECOG-Status als einzigen signifikanten, unabhängigen, protektiven Faktor für die In-hospital Mortalität.

4.1 Charakteristika der Gesamtkohorte

Der für unsere Studie gewählte Zeitraum von fünf Jahren beschreibt einen vergleichbaren Zeitraum anderer Studien mit ähnlicher Fragestellung.^{5, 15}

Die Wahl einer multizentrischen Studie mit mehreren Universitätsklinika in Deutschland erlaubt die Auswertung einer größeren Patientenkohorte, welche es erlaubt, ein aussagekräftiges Patientenkollektiv zu erstellen und eine Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund Präselektion durch beispielsweise Alter, Geschlecht oder geographischen Faktoren zu minimieren bzw. auszuschließen.

Das Vorgehen, als Einschlusskriterium in die Analyse die Lokalisation der Perforation zu wählen, ähnelt der Methode anderer Studien.^{5, 17, 89, 90}

Die Patientenkohorte der aktuellen Studie besteht aus 53 Patienten. Vergleichbare Studien präsentierten im Mittel ein Patientenkollektiv von ca. 200 Patienten.^{5, 7, 15} Die höhere Patientenanzahl in älteren Studien kann zum einen einem generellen Rückgang der Inzidenz von DP^{91, 92} seit Einführung der standardisierten PPI-Gabe geschuldet sein¹⁰, zum anderen wurden die anderen Studien international in Ländern mit vermehrten Risikofaktoren, beispielsweise Afrika oder Thailand, durchgeführt, was aufgrund größerer Inzidenz konsekutiv eine höhere Fallzahl produziert.^{1, 19, 20} Die Inzidenz der PUD liegt in Deutschland bei 200/100.000 Einwohner pro Jahr, also bei 0,2 %, im Vergleich dazu liegt sie im Mittel auf dem afrikanischen Kontinent zwischen 2,3 und 19,6 %.⁹²

Dennoch ist kritisch anzumerken, dass eine Patientenkohorte von 53 Patienten klein ist und durch Hinzuziehen weiterer Daten aus anderen Kliniken oder einem längeren Beobachtungszeitraum hätte erweitert werden können.

4.1.1 Erhobene Parameter

Die Gesamtkohorte bestand aus 26 (49 %) weiblichen Patientinnen und 27 (51 %) männlichen Patienten. Damit scheint die Geschlechterverteilung ausgeglichener als in vergleichbaren Studien, in denen nur zwischen 15-22 % der betroffenen Patienten weiblich war.^{5, 7, 15} Möglicherweise beruht dies auf einer Berücksichtigung heterogener Ursachen für die DP, wie beispielsweise iatrogene Ursachen. Durchschnittlich waren die Patienten zum Zeitpunkt der Primärintervention 72,5 Jahre alt. Damit wird das auch in anderen Studien eher ältere Patientenkollektiv widerspiegelt, welches im Mittel bei 57 Jahren lag, unterstützt jedoch auch gleichzeitig die Aussage einer Studie von Dadfar et al. aus dem Jahr 2020, welche besagt, dass das Patientenkollektiv der an einer DP erkrankten Patienten insgesamt älter wird, was unser deutlich älteres Patientenkollektiv erklären kann.^{6, 15, 91}

Das Patientenkollektiv ließ sich in Bezug auf den präoperativen ECOG-Status in multimorbide Patienten (n = 31; 58,5 %; ECOG 3 und 4) und präoperativ wenig eingeschränkte Patienten (n = 21; 39,6 %; ECOG 0 bis 2) unterteilen.

Die Datenlage zu dem Einfluss des ECOG-Status als Risikofaktor ist in der bisherigen Literatur limitiert. Als ursprünglich entwickelter Score aus der Onkologie und Geriatrie⁸⁰ ist der ECOG-Status im Zusammenhang mit einer DP noch nicht untersucht worden.^{5-8, 16, 18, 93}

Die ätiologische Einteilung zeigt, wie in anderen bereits durchgeführten Analysen, ein Vorherrschen der Perforationen durch NSAR oder H. p. verursachte Ulzera (n = 24; 45,3 %). Vergleichbare Studien führen ca. 30-50 % der perforierten PUD auf NSAR-Einnahme zurück.^{4, 10, 77, 94, 95} Weitere in unserer Analyse beleuchteten Ursachen verteilten sich auf endoskopisch (n = 12; 23,1 %), chirurgisch (n = 14; 26,4 %) oder aufgrund maligner Erkrankungen (n = 2; 3,8 %) verursachte Perforationen. Wie bereits angemerkt haben sich bis dato durchgeführte Studien hauptsächlich mit Perforationen aufgrund einer PUD und nicht mit anderen, beispielsweise iatrogenen Ätiologien befasst.^{5, 7, 15, 93, 96}

Die Mehrheit der Patienten (n = 29; 54,7 %) erhielt primär eine radiologische Untersuchung mittels CT. Als weitere Hauptdiagnostik erfolgte bei iatrogenen DP nach operativer oder endoskopischer Intervention eine zusätzliche Untersuchung des Drainagesekrets (n = 12; 22,6 %). In den meisten in der Literatur aufgeführten Studien wird initial ein Röntgenthorax oder -abdomen im Stehen durchgeführt, in der man bei Perforation die typische Luftsichel unterhalb des Diaphragmas erkennen kann.⁹⁴ Zum Zeitpunkt der Studien von Boey et al. in den 1980er Jahren^{5, 7} war die Nutzung der CT nach erstmaliger Einführung 1972⁹⁷ noch weit weniger verbreitet als heute. Eine breitere Verfügbarkeit könnte die Tendenz der vermehrten Wahl der umfassenderen CT-Diagnostik im Vergleich zur Röntgenübersicht erklären.

Zusätzlich birgt die CT-Diagnostik den Vorteil der deutlich sensitiveren Diagnostik von bis zu 98 %⁹⁸ bei gleichzeitiger Möglichkeit zu einer Aussage über die Ursache des Problems.

Die Wahl anderer diagnostischer Methoden in unserer Studie, namentlich mittels Abdomensonographie (n = 3; 5,6 %), Röntgen-Abdomenübersicht (n = 4; 7,5 %) und der Diagnosestellung während eines operativen Eingriffs (n = 2; 3,8 %) oder einer Intervention (n = 3; 5,6 %), spiegelt die Heterogenität der klinischen Präsentation des Krankheitsbildes wider.

Bei 25 Patienten (47,1 %) erfolgte die Diagnosestellung der Perforation innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn. In der Literaturrecherche gefundene Studien haben ebenfalls als zeitliche Grenze bezüglich einer früh und spät diagnostizierten Perforation 24 Stunden gewählt.^{5, 15} Andere Studien haben als Grenze einen Zeitpunkt von zwölf Stunden gesetzt.⁷ Eine Signifikanz des Zeitpunktes der Erstdiagnose in Bezug auf die Morbidität oder Mortalität ließ sich weder in unserer, noch in einer der durchgeführten Studien nachweisen.^{5, 7, 15}

4.1.2 Prozeduren

In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine operative Versorgung ihrer DP erhielten. Andere Studien haben zusätzlich den Vergleich von konservativ und operativ versorgten DP gemacht.¹ In einer Studie von Soreide et al.¹ wurde in einer Kohorte von 83 Patienten unter 70 Jahren eine Gegenüberstellung von nicht-operativer und operativer Therapie bei perforierten PUD durchgeführt. Dabei wurden 40 Patienten nicht-operativ therapiert. Bei 29 Patienten (73 %) zeigte sich die

nicht-operative Therapie suffizient.¹ Dies lässt Raum für die Frage, ob eine nicht-operative Therapie eine weitere Therapiemöglichkeit vor allem in einer gesunden, jüngeren Patientenkohorte darstellt. Dies könnte Gegenstand weiterer Forschung sein.

Die vorliegende Studie zeigt, dass DP divers therapiert werden können. Die Mehrzahl der Patienten (n = 31; 59,6 %) erhielt initial eine operative Versorgung mittels einfacher chirurgischer Übernähung. Diese Prozedurengruppe hatte eine Revisionsrate von 35,5 % (n = 11) und Mortalitätsrate von 12,9 %.

Eine Literaturrecherche von Mouly et al. beschreibt die einfache Übernähung ebenfalls als Standardtherapie einer unkomplizierten DP.⁹⁹ Es ist fraglich, ob ein Vergleich der Revisions- und Mortalitätsraten der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen jenes Papers möglich ist, da in der vorliegenden Studie vor der Entscheidung zur einfachen Übernähung, nicht zwischen einfacher und komplizierter DP unterschieden wurde. In dem Paper von Mouly et al.⁹⁹ wird eine Mortalitätsrate von weniger als 1 % bei Patienten mit einem Boey Score von 0 beschrieben, was deutlich unterhalb der in anderen Studien veröffentlichten Mortalitätsrate von 10-30 % liegt. Bei Patienten mit einem Boey Score von 1 lag in diesem Paper die Mortalitätsrate bei 14,4 %. Bei Patienten mit einem Boey Score von 3 lag die Mortalitätsrate bei 32,1 % und bei einem Boey Score von 4 bei 100%.^{1, 5, 6} Man erkennt, dass hier der präoperative Status des Patienten beleuchtet wurde, jedoch keine Unterscheidung der DP in einfach oder kompliziert erfolgt ist.

Die einfache Übernähung als Therapieoption auch bei komplizierten DP zu wählen erhöht die Mortalitätsrate nicht. Zusammen mit der Prozedur einer Übernähung inklusive Omentumpatch weisen diese Operationsverfahren in der vorliegenden Studie die höchste Revisionsrate mit gemeinsam 40,4 % aller operierten Patienten (n = 52) auf. Die Verwendung eines Omentumpatches bei DP durchlief einige operative Variationen in den letzten 100 Jahren. Schon lange ist die unterstützende Rolle des Omentums auch bei chirurgischen Eingriffen bekannt, da es einen Anreiz für Fibrinbildung und Geweberegeneration leistet.^{94, 100} Ein Anwendungsvorschlag wurde erstmalig 1929 von Cellan-Jones beschrieben, der eine Omentoplastik ohne vorherigen Verschluss des Duodenums empfiehlt, um eine Strikture des Lumens zu vermeiden. In seinen Ausführungen wird eine Mortalitätsrate von 17,6 % beschrieben.¹⁰¹ 1937 wurde das Thema erneut von Graham aufgegriffen. Der Unterschied lag darin, dass Graham unter den Omentumpatch drei Nähte setzte, um die Perforation zu verkleinern, jedoch

nicht mit der Absicht, die Perforation vollständig zu verschließen.²³ Eine Studie von Fallat et al. analysierte 67 Patienten, die operativ mit der Graham-Methode versorgt wurden und beschrieb eine Mortalitätsrate von 15 %.²² In der heutigen Zeit verwenden Chirurgen die sogenannte Modifizierte Graham-Technik, bei der vor zusätzlicher Anlage eines Omentumpatches ein vollständiger Verschluss der Perforation durchgeführt wird. Diese Technik ist der heutige Standard, bei Perforationen unter 5 mm, wenn man sich für die Versorgung einer DP mit Omentumpatch entscheidet.^{1, 23, 102-104} Auch bei der modifizierten Graham-Technik werden in der Literatur Mortalitätsraten von 15 % beschrieben.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Die vorliegende Studie beschreibt beim gleichen operativen Verfahren eine Mortalitätsrate von 13,5 % (n = 7). Somit weicht auch hier die Mortalitätsrate nicht von den aus der Literatur gegebenen Zahlen ab und fällt in die Spanne der Gesamtmortalität des Krankheitsbildes der DP.

In der Arbeit von Weledji werden gerade beschriebene Therapiemöglichkeiten zusammengefasst.⁹⁴ Die Empfehlung seiner Arbeit für die Therapie unkomplizierter DP ist eine einfache Übernähung mit Omentumpatch. Die Limitation der Arbeit liegt darin, dass diese Empfehlung nur für unkomplizierte DP ausgesprochen wird. Es fehlt die einheitliche Therapieempfehlung bei kompliziert verlaufenden DP.

Die Pankreaskopfresektion, „Salvage Pancreatectomy“ als Erstlinientherapie einer komplizierten DP ist in der Literatur bis jetzt nicht untersucht.

Aufgrund der engen topographischen Lage einer DP zum Pankreas haben wir auf die Therapiemöglichkeit der PPPD, ein besonderes Augenmerk gelegt, insbesondere bei Patienten mit großen oder eben komplizierten Läsionen, welche sich konventionell schlecht versorgen ließen. Summarisch erhielten 5 Patienten eine PPPD, entweder als Primäroperation (n = 2; 3,8 %) oder im Rahmen eines Revisionseingriffes (n = 3; 5,6 %). Die Gesamtmortalität dieser 5 Patienten lag bei 40 % (n = 2). Somit zeigte sich keine signifikante Verbesserung des Outcomes der Patienten durch die Wahl einer PPPD als Therapie, weder als Primäreingriff (2 Patienten; Mortalität: n = 1; 50 %) noch als Therapieoption im Verlauf (3 Patienten; Mortalität: n = 1; 33,3 %).

Die PPPD wird erstmalig von Traverso und Longmire im Jahre 1978 beschrieben.¹⁰⁸ Sie wurde als Alternative bzw. Fortschritt einer Pylorus-resezierenden Pankreaticoduodenektomie etabliert. Initial erfolgte vor allem die Anwendung im Bereich der Thera-

pie chronischer Pankreatitiden. Im Verlauf zeigte sich aber auch ein verbreitete Anwendung bei Pankreas-Malignitäten, welche die Ampulle betreffen.¹⁰⁹ Mittlerweile ist eine PPPD als Therapieoption weit verbreitet, vor allem in der Therapie von Pankreaskephtumoren und hat die Whipple-OP als Standard abgelöst.¹¹⁰

Da aber wie bereits erwähnt die PPPD als Therapieoption einer komplizierten DP bis dato nicht in der Literatur zu finden ist, ist ein Vergleich mit anderen Patientenkohorten schwierig.

Die Revisionsrate in der vorliegenden Studie liegt bei 46,2 %. Die Notwendigkeit einer Revision war mit 58,3 % mehrheitlich eine Nahtinsuffizienz. Als zweihäufigster Grund für eine Revision präsentierte sich eine Nachblutung mit 16,7 %, weitere Gründe waren eine weitere Perforation an anderer Stelle, eine Anastomoseninsuffizienz, eine Wunddehiszenz mit Fasziendehiszenz und eine multimorbide klinische Verschlechterung mit operativer Handlungsnotwendigkeit. Hasselager et al.⁶ beschäftigten sich in ihrer Studie mit den Risikofaktoren einer Revision nach operativer Versorgung einer DP. Die Gesamtrevisionsrate zeigte sich mit 11 % geringer mit, auch hier, der Nahtinsuffizienz (39 %) als primärem Grund.⁶

Die Mortalitätsrate der revidierten Patienten lag bei 54,2 % (n = 13) im Vergleich zu einer Mortalitätsrate von 17,9 % (n = 5) in der Patientenkohorte, welche nur einmalig operiert wurde. Besagte Studie von Hasselager et al.⁶ beleuchtet ebenfalls das unterschiedliche Outcome von Patienten nach nur einer durchgeführten OP im Vergleich zu mehrfach revidierten Patienten. Hier präsentiert sich die Mortalitätsrate in der Gruppe der revidierten Patienten mit 41 % im Vergleich zu 29,5 % Mortalitätsrate in der Patientenkohorte mit einmaliger OP. Es besteht somit ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der OPs und der Mortalitätsrate (Hasselager et al. p < 0.001⁶). Auch unsere Studie erbrachte eine hohe Korrelation zwischen Anzahl der OPs und Mortalitätsrate (p < 0.01).

Die Notwendigkeit einer einheitlichen Therapieempfehlung, mit im Idealfall suffizienter einmaliger operativer Intervention, wird durch die genannte und die vorliegende Studie widerspiegelt, da ein Einfluss der Revisionsrate auf die Mortalitätsrate gegeben ist.

Zusammenfassend lässt sich noch einmal betonen, dass sich keine der veröffentlichten Studien klar zu einer Therapieempfehlung äußert. Seit der Einführung von PPIs in der Routinetherapie von perforierten Duodenalulzera hat sich eine einfache Quervernähung der Perforation mit gegebenenfalls zusätzlicher Anlage eines Omental- oder Dünndarmpatches durchgesetzt.^{1, 19, 20} Diese Therapieoption hat sich bei einfachen DP etabliert.²¹⁻²³ Auch ein offen chirurgisches und ein laparoskopisches Verfahren wurden in anderen Studien gegenübergestellt und sind vergleichbar; nichtsdestotrotz zeigt sich immer mehr eine Tendenz in Richtung der minimalinvasiven Chirurgie, vor allem mit dazugewonnenen Erkenntnissen der Vorteile einer schnellen Erholung nach der OP.^{1, 11, 111} Führend hierbei ist die frühere Mobilisation, weniger Analgesie inklusive Opioidbedarf und frühere orale Nahrungsaufnahme, als Säulen der Enhanced recovery after surgery (ERAS)-Therapie, welche mittlerweile auch in der HPB-Chirurgie Anwendung findet.^{1, 11, 111, 112}

4.1.3 Short Term Outcome

Die erhobenen und ausgewerteten Datensätze der vorliegenden Studie zeigen, dass die Mortalität, zu erkennen an der In-hospital Mortalität und 30-Tage Mortalität, von DP in der Gesamtkohorte mit 23,1 % weiterhin hoch ist. Vergleichbare Studien haben eine Mortalität von 10-30 % angegeben.^{1, 5, 6} Somit liegen unsere Daten in der angegebenen Spanne.

Nicht zu missachten ist die Tatsache, dass der durchschnittliche Aufenthalt eines Patienten bei 33,4 Tagen liegt. Dies spiegelt den komplexen, häufig mit Komplikationen versetzten, chirurgischen Verlauf wider und macht die Erhebung der Krankenhausverweildauer daher bei entsprechenden Studien zu einem bedeutenden Parameter.

4.2 Statistische Analyse

4.2.1 Univariate Analyse

Bekannte Risikofaktoren für einen komplikationsbehafteten Verlauf sind unter anderem ein hohes Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung, Multimorbidität, der Gebrauch von NSARs, gastroduodenale Perforationen, welche bereits seit über 12 Stunden bestehen, ein septischer Schock und Peritonitis.^{1, 5, 7, 8} Auch zeigt sich das männliche Geschlecht als prädisponierender Faktor für die Entstehung eines perforierten PUD.^{5, 6, 15-17, 93} Unter den männlichen Patienten präsentierten sich zum einen eher junge Männer mit dem genannten Krankheitsbild. Als eine mögliche Erklärung wurden ein gesundheitsschädlicheres Verhalten, beispielsweise vermehrtes Rauchen und der Konsum von Alkohol genannt.¹⁵ Zudem wurde in den letzten 20 Jahren jedoch auch eine erhöhte Inzidenz bei älteren Männern beobachtet, was am ehesten auf den vermehrten Gebrauch von NSARs in dieser Altersgruppe zurückzuführen ist.⁹⁶ In einer weiteren Studie wurden insbesondere die Risikofaktoren für die Notwendigkeit einer Revision bestimmt und es stellte sich heraus, dass vor allem übergewichtige Männer mit multiplen Komorbiditäten und einem komplizierten Verlauf von der operativen Primärintervention betroffen waren.⁶

Viele der in der Literatur zu findenden Studien beschreiben die Mortalitätsrate von Duodenalulzera und nicht explizit die Mortalitätsrate von DP.^{1, 5-7} Ein direkter Vergleich der Mortalitätsraten von Duodenalulzera aufgrund anderer Ursachen anstelle von Perforation zeigt ein besseres Outcome, wenn die Duodenalulzera nicht zu einer Perforation, sondern beispielsweise zu einer Blutung führen.⁸ Diese Mortalitätsraten können jedoch trotzdem als Vergleich herangezogen werden, da Ulzera die Hauptursache von Perforationen darstellen. Das Hinzuziehen anderer Ursachen und der spezielle Fokus auf bereits präoperativ, deutlich schwerer erkrankten Patienten (ECOG-Status > 2), wie es in der vorliegenden Studie erfolgte, könnte die erhöhten Mortalitätsraten erklären.

Generell gilt die In-Hospital Mortalität als stärkster objektiver Parameter bezüglich des Patientenoutcomes. Unter den in unserer Studie untersuchten Parametern zeigte sich ausschließlich der präoperative Zustand des Patienten, gemessen am ECOG-Status, als signifikant in Bezug auf die Mortalität (ECOG-Status: univariate Analyse: $p = 0,017$).

Bis dato sind nur unmittelbar präoperative und postoperative Evaluationstools wie der Boey-Score oder der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation- Score (APACHE II-Score) genutzt worden.^{15, 113} Das Aufgreifen eines Tools zur Bestimmung des generellen Zustands des Patienten, wie wir es in unserer Studie durch den ECOG-Status durchführten, ist bislang in anderen Studien ausgeblieben.

Der ECOG-Status klassifizierte ursprünglich den Aktivitätsstatus und Allgemeinzustand eines onkologischen Patienten.⁸⁰ Da es sich dabei um allgemeine Charakteristika handelt, welche keine spezifischen, onkologischen Faktoren mit einberechnet, ist eine Anwendung jedoch auch bei anderen, nicht onkologischen, Grunderkrankungen möglich.

4.2.2 Multivariate Analyse

Da wir den ECOG-Status als unabhängigen signifikanten Parameter detektierten, erfolgte in der multivariaten Analyse die Untersuchung dieses Parameters in Relation zur Mortalität. Wichtige Grundcharakteristika wie das Geschlecht, Alter und die Perforationsdauer, wurden auch in dieser Analyse noch einmal untersucht. Es zeigte sich bei Letzteren keine Signifikanz in Bezug auf die Mortalität.

Auch die multivariate Analyse detektierte den präoperativen Zustand des Patienten, gemessen am ECOG-Status als einzigen unabhängigen Risikofaktor (EGOG/Mortalität: multivariate Analyse: $p = 0,027$).

Während 35,5 % der Patienten mit einem ECOG-Score > 2 verstarben, waren es in der Vergleichsgruppe der gesünderen Patienten mit einem ECOG-Score von 0 bis 2 nur 4,8 %.

Die Mortalitätsrate der Patienten mit einem ECOG-Score > 2 liegen über den generellen Mortalitätsraten anderer Studien, welche einen Wert zwischen 10 bis 30 % angeben.^{1, 5-8} Die gesündere Patientenkohorte mit einem ECOG-Status von 0 bis 2 liegt deutlich unter diesen Mortalitätswerten.

In der Arbeit von Boey et al 1987⁵ wurde bereits beschrieben, dass eine präoperative Einteilung der Patienten in verschiedene Risikogruppen erfolgen sollte, um eine wegweisende Aussage bezüglich operativer Ergebnisse bei Patienten mit einer DP treffen zu können.

Die bereits erwähnte fachfremde Anwendung des ECOG-Status unterstützt den Gedanken, dass die Medizin ein facettenreiches Fach ist, welches keine feste Einteilung in separate Kategorien erlaubt, sondern auf die Fluktuation von einzelnen Bereichen und den Versuch der Anwendung vorheriger Erkenntnisse auf neue Bereiche angewiesen ist und sich dadurch weiterentwickelt. Dies sollte im Sinne einer stetigen Verbesserung der Patientenversorgung und -kommunikation angestrebt werden.

Die signifikante Bedeutung des ECOG-Status kann mit dem erschwerten und verlängerten Krankenhausaufenthalt einer komplizierten DP erklärt werden. Das bei dieser Erkrankung häufig ältere Patientenkollektiv ist schon aufgrund der normalen physiologischen Veränderungen im Alter in der Resilienz des Körpers eingeschränkt.^{32, 34, 36} Meist bringen nur Patienten mit einem guten präoperativen Allgemeinzustand die notwendigen körperlichen Ressourcen mit, mögliche peri- und postoperative Komplikationen unbeschadet zu überstehen. Eine OP allein stellt einen großen Stressor für den menschlichen Körper dar. Durch Flüssigkeitsverschiebungen, Elektrolytverschiebungen, Entzündungs- und Heilungsprozesse verbraucht der Körper deutlich mehr Energie. Vor diesem Hintergrund können die körpereigenen Kompensationsmechanismen von Patienten, welche durch mögliche Komplikationen gegebenenfalls zusätzlich stark beansprucht werden, insbesondere in Kombination mit einem vorbestehendem verschlechtertem Allgemeinzustand, schnell an ihre individuellen Grenzen kommen.^{114,}

115

Dies kann und muss von erfahrenen Klinikern erkannt und bei der individuellen Entscheidung eines Therapieverfahrens des individuellen Patienten in Betracht gezogen werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung

Eine komplizierte Duodenalperforation stellt ein lebensbedrohliches Krankheitsbild und eine chirurgische Herausforderung dar. Die postoperative Mortalität liegt mit 30% auf ähnlich hohem Niveau wie schwere Pneumonien und Myokardinfarkte. Evidenzbasierte Therapieempfehlungen für komplizierte Duodenalperforationen sind in der aktuellen Literatur kaum zu finden. Das primäre Ziel dieser Arbeit war die Analyse verschiedener Therapieoptionen für schwere Duodenalperforationen. Zusätzlich führten wir eine Analyse potenzieller Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf einer Duodenalperforation durch, um eine mögliche Therapie-Klassifikation zu implementieren und fundierte Therapieoptionen geben zu können.

Material und Methoden

In einer retrospektiven, multizentrischen Studie wurden aus den jeweiligen klinikinternen Datenbanken der vier teilnehmenden Kliniken, Patienten zwischen 2015 und 2019 identifiziert, welche eine operative Versorgung einer Duodenalperforation erhielten. Für jeden Patienten wurden allgemeine, demographische Charakteristika, sowie prä-, intra- und postoperative Parameter erfasst. Zur Auswertung der primären und sekundären Endpunkte der Studie erfolgten uni- und multivariate Analysen.

Ergebnisse

52 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien unserer Studie und konnten für die Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. 12 Patienten (23,1 %) starben während des Krankenhausaufenthaltes. Weitere 6 Patienten (11,5 %) verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten durchgeführten Operation, außerhalb des Krankenhauses. Somit liegt die Gesamtmortalität aller aufgrund einer Duodenalperforation operativ versorgten Patienten bei 18 Patienten (34,6 %). Bei 28 Patienten (53,9 %) wurde die Du-

odenalperforation mit ausschließlich einer einmaligen chirurgischen Intervention therapiert. Die anderen Patienten (n=24, 46,2 %) erhielten zwischen einer und 23 Revisionen. Es wurden unterschiedliche chirurgische Ansätze zur Behandlung der Duodenalperforation genutzt. Im Untersuchungszeitraum erhielten insgesamt fünf Patienten (9,6 %) eine „Salvage Pankreatectomy“, entweder als Primäreingriff (n=2, 3,9 %) oder im Rahmen einer Revision (n=3, 5,8 %). Sowohl die univariate, als auch die multivariate Analyse identifizierte den präoperativen Zustand des Patienten, gemessen am ECOG-Status als einzigen unabhängigen, protektiven Faktor für die In-hospital Mortalität.

Schlussfolgerung

Die erhobenen Daten unserer Studie bestätigen die in der Literatur beschriebene hohe Mortalitätsrate einer Duodenalperforation und unsere Aussage, dass es sich bei dem Krankheitsbild einer komplizierten Duodenalperforation um ein schwerwiegendes Krankheitsbild handelt. Die hohen Komplikations- und Revisionszahlen unterstützen diese Aussage. In unserer Studie präsentiert sich kein signifikanter Faktor, um eine mögliche Therapie-Klassifikation zu implementieren und allgemein gültige Therapieoptionen geben zu können. Mit dem präoperativen ECOG- Status als einzigem signifikanten, unabhängigen, protektiven Faktor der In-hospital Mortalität präsentiert sich ein weiterer Aspekt, welcher in die Entscheidungsfindung einer patientenindividuellen Therapieoption mit einfließen kann. Zur Erweiterung des Patientenkollektivs und Detektion möglicher weiterer Morbiditäts- und Mortalitätssenkender Charakteristika sollten sich größere Kohortenstudien anschließen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Soreide, K, Thorsen, K, Soreide, JA: Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *Br J Surg*, 101: e51-64, 2014. <https://doi.org/10.1002/bjs.9368>
2. Bokemeyer, A, Ochs, K, Fuhrmann, V: [Acute Abdomen: Diagnostic Management]. *Dtsch Med Wochenschr*, 145: 1544-1551, 2020. <https://doi.org/10.1055/a-1007-4264>
3. Grundmann, RT, Petersen, M, Lippert, H, Meyer, F: [The acute (surgical) abdomen - epidemiology, diagnosis and general principles of management]. *Z Gastroenterol*, 48: 696-706, 2010. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245303>
4. Bertleff, MJ, Lange, JF: Perforated peptic ulcer disease: a review of history and treatment. *Dig Surg*, 27: 161-169, 2010. <https://doi.org/10.1159/000264653>
5. Boey, J, Choi, SK, Poon, A, Alagaratnam, TT: Risk stratification in perforated duodenal ulcers. A prospective validation of predictive factors. *Ann Surg*, 205: 22-26, 1987. <https://doi.org/10.1097/00000658-198701000-00005>
6. Hasselager, RB, Lohse, N, Duch, P, Moller, MH: Risk factors for reintervention after surgery for perforated gastroduodenal ulcer. *Br J Surg*, 103: 1676-1682, 2016. <https://doi.org/10.1002/bjs.10273>
7. Boey, J, Wong, J, Ong, GB: A prospective study of operative risk factors in perforated duodenal ulcers. *Ann Surg*, 195: 265-269, 1982. <https://doi.org/10.1097/00000658-198203000-00004>
8. Peiffer, S, Pelton, M, Keeney, L, Kwon, EG, Ofosu-Okromah, R, Acharya, Y, Chinchilli, VM, Soybel, DI, Oh, JS, Ssentongo, P: Risk factors of perioperative mortality from complicated peptic ulcer disease in Africa: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*, 7: e000350, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000350>
9. Zittel, TT, Jehle, EC, Becker, HD: Surgical management of peptic ulcer disease today--indication, technique and outcome. *Langenbecks Arch Surg*, 385: 84-96, 2000. <https://doi.org/10.1007/s004230050250>
10. Weledji, EP: An Overview of Gastroduodenal Perforation. *Front Surg*, 7: 573901, 2020. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.573901>
11. Lunevicius, R, Morkevicius, M: Comparison of laparoscopic versus open repair for perforated duodenal ulcers. *Surg Endosc*, 19: 1565-1571, 2005. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0146-1>
12. Müller, M: *Chirurgie : für Studium und Praxis : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen*, Breisach, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, 2018.
13. Pommer, A, Zirngibl, H, Hasenberg, T: *Klinikleitfaden Allgemeinchirurgie Viszeralchirurgie*, München, Elsevier, 2022.
14. Schiessel, R: The research progress of acute small bowel perforation. *Journal of Acute Disease*, 4: 173-177, 2015. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.joad.2015.04.002>
15. Lohsiriwat, V, Prapasrivorakul, S, Lohsiriwat, D: Perforated peptic ulcer: clinical presentation, surgical outcomes, and the accuracy of the Boey scoring system in predicting postoperative morbidity and mortality. *World J Surg*, 33: 80-85, 2009. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9796-1>

16. Arici, C, Mesci, A, Dincer, D, Dinckan, A, Colak, T: Analysis of risk factors predicting (affecting) mortality and morbidity of peptic ulcer perforations. *Int Surg*, 92: 147-154, 2007.
17. Lee, FY, Leung, KL, Lai, BS, Ng, SS, Dexter, S, Lau, WY: Predicting mortality and morbidity of patients operated on for perforated peptic ulcers. *Arch Surg*, 136: 90-94, 2001. <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.1.90>
18. Mäkelä, JT, Kiviniemi, H, Ohtonen, P, Laitinen, SO: Factors that predict morbidity and mortality in patients with perforated peptic ulcers. *Eur J Surg*, 168: 446-451, 2002. <https://doi.org/10.1080/110241502321116424>
19. Hermansson, M, Ekedahl, A, Ranstam, J, Zilling, T: Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. *BMC Gastroenterol*, 9: 25, 2009. <https://doi.org/10.1186/1471-230x-9-25>
20. Vonkeman, HE, Fernandes, RW, van der Palen, J, van Roon, EN, van de Laar, MA: Proton-pump inhibitors are associated with a reduced risk for bleeding and perforated gastroduodenal ulcers attributable to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther*, 9: R52, 2007. <https://doi.org/10.1186/ar2207>
21. Cellan-Jones, CJ: A RAPID METHOD OF TREATMENT IN PERFORATED DUODENAL ULCER. *Br Med J*, 1: 1076-1077, 1929. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3571.1076>
22. Fallat, ME, White, MJ, Richardson, JD, Flint, LM: Reassessment of Graham-Steele closure in acute perforated peptic ulcer. *South Med J*, 76: 1222-1224, 1983. <https://doi.org/10.1097/00007611-198310000-00006>
23. Graham, RR: The treatment of perforated duodenal ulcers. *Surg Gyneco Obste*, 64: 235-238, 1937.
24. Aumüller, G, Aust, G, Engele, J, Kirsch, J, Maio, G, Mayerhofer, A, Mense, S, Reißig, D: *Anatomie*, Stuttgart, Thieme, 2020.
25. Moll, K-J, Moll, KJ, Möller, M, Moll, M: *Anatomie : Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog*, München ; Jena, Elsevier, Urban & Fischer, 2006.
26. Schiebler, TH, Korf, H-W: *Anatomie : Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs ; mit 111 Tabellen*, [Darmstadt], Steinkopff, 2007.
27. Benninghoff, A, Drenckhahn, D, Warschke, J: *Taschenbuch Anatomie*, München, Elsevier, 2020.
28. Lippert, H, Herbold, D, Lippert-Burmester, W: *Anatomie : Text und Atlas : deutsche und lateinische Bezeichnungen*, München, Elsevier, 2017.
29. Zilles, K, Tillmann, B: *Anatomie : mit 121 Tabellen*, Berlin ; Heidelberg [u.a.], Springer, 2010.
30. Tillmann, B: *Atlas der Anatomie des Menschen : mit Muskeltabellen*, Berlin ; Heidelberg, Springer, 2020.
31. Lüllmann-Rauch, R, Asan, E: *Taschenlehrbuch Histologie*, Stuttgart ; New York, Georg Thieme Verlag, 2019.
32. Brenner, B: (Hrsg.) *Physiologie*, Stuttgart ; New York, Georg Thieme Verlag, 2019.
33. Sobotta: *Innere Organe*, München, Elsevier, 2022.
34. Behrends, JC, Bischofberger, J, Deutzmann, R, Ehmke, H, Frings, S: (Hrsg.) *Physiologie*, Stuttgart, Thieme, 2021.
35. Hall, JE, Hall, ME: *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, Philadelphia, PA, Elsevier, 2021.

36. Brandes, R, Lang, F, Schmidt, RF: *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie*, Berlin ; Heidelberg, Springer, 2019.
37. Pape, H-C, Kurtz, A, Silbernagl, S: (Hrsg.) *Physiologie*, Stuttgart ; New York, Thieme, 2023.
38. Gründer, S, Schlüter, K-D, Frick, M, Geiger, J, Görlach, A, Großmann, C, Hecker, M, Kress, M, Gründer, P, Heidorn, M, Lüdenbach, J, Petersen, A: (Hrsg.) *Physiologie hoch2*, München, Elsevier, 2023.
39. Steinhausen, M, Gulbins, E, Alzheimer, C: *Medizinische Physiologie : Lehrbuch zum neuen Gegenstandskatalog und den aktuellen IMPP-Prüfungsfragen*, Landsberg, ecomed Medizin, 2003.
40. Harmjanz, F: *Biochemie - Energiestoffwechsel*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2021.
41. Löffler, Petrides: (Hrsg.) *Biochemie und Pathobiochemie*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2022.
42. Fahlke, C, Linke, W, Wiesner, RJ: *Taschenatlas Physiologie : mit Grundlagen der Pathophysiologie*, München, Elsevier, 2022.
43. Kavitt, RT, Lipowska, AM, Anyane-Yeboah, A, Gralnek, IM: Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med*, 132: 447-456, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.009>
44. Yegen, BC: Lifestyle and Peptic Ulcer Disease. *Curr Pharm Des*, 24: 2034-2040, 2018. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180510092303>
45. Gisbert, JP, Gonzalez, L, de Pedro, A, Valbuena, M, Prieto, B, Llorca, I, Briz, R, Khorrami, S, Garcia-Gravalos, R, Pajares, JM: Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol*, 36: 717-724, 2001. <https://doi.org/10.1080/003655201300191978>
46. Weil, J, Colin-Jones, D, Langman, M, Lawson, D, Logan, R, Murphy, M, Rawlins, M, Vessey, M, Wainwright, P: Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Bmj*, 310: 827-830, 1995. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6983.827>
47. Kawasaki, K, Kurahara, K, Yanai, S, Kochi, S, Fuchigami, T, Matsumoto, T: Low-Dose Aspirin and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Increase the Risk of Bleeding in Patients with Gastroduodenal Ulcer. *Dig Dis Sci*, 60: 1010-1015, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3415-9>
48. Lanza, FL, Chan, FK, Quigley, EM: Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*, 104: 728-738, 2009. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.115>
49. Reinau, D, Schwenkglenks, M, Früh, M, Signorell, A, Blozik, E, Meier, CR: Glucocorticoids and the Risk of Peptic Ulcer Bleeding: Case-Control Analysis Based on Swiss Claims Data. *Drug Saf*, 41: 725-730, 2018. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0645-3>
50. Vane, JR, Botting, RM: Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res*, 47 Suppl 2: S78-87, 1998. <https://doi.org/10.1007/s000110050284>
51. Ricciotti, E, FitzGerald, GA: Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31: 986-1000, 2011. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.110.207449>
52. Robinson, DR: Regulation of prostaglandin synthesis by antiinflammatory drugs. *J Rheumatol Suppl*, 47: 32-39, 1997.
53. Dubois, RN, Abramson, SB, Crofford, L, Gupta, RA, Simon, LS, Van De Putte, LB, Lipsky, PE: Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb j*, 12: 1063-1073, 1998.

54. Mizuno, H, Sakamoto, C, Matsuda, K, Wada, K, Uchida, T, Noguchi, H, Akamatsu, T, Kasuga, M: Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology*, 112: 387-397, 1997. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9024292>
55. Perini, RF, Ma, L, Wallace, JL: Mucosal repair and COX-2 inhibition. *Curr Pharm Des*, 9: 2207-2211, 2003. <https://doi.org/10.2174/1381612033454027>
56. Brzozowski, T, Konturek, PC, Konturek, SJ, Sliwowski, Z, Pajdo, R, Drozdowicz, D, Ptak, A, Hahn, EG: Classic NSAID and selective cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. *Microsc Res Tech*, 53: 343-353, 2001. <https://doi.org/10.1002/jemt.1102>
57. Takeeda, M, Hayashi, Y, Yamato, M, Murakami, M, Takeuchi, K: Roles of endogenous prostaglandins and cyclooxygenase isoenzymes in mucosal defense of inflamed rat stomach. *J Physiol Pharmacol*, 55: 193-205, 2004.
58. Leistner, C, Menke, A: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol*, 175: 55-64, 2020. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64123-6.00004-7>
59. Smith, SM, Vale, WW: The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*, 8: 383-395, 2006. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>
60. Melinder, C, Hiyoshi, A, Kasiga, T, Halfvarson, J, Fall, K, Montgomery, S: Resilience to stress and risk of gastrointestinal infections. *Eur J Public Health*, 28: 364-369, 2018. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx179>
61. Narayanan, M, Reddy, KM, Marsicano, E: Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. *Mo Med*, 115: 219-224, 2018.
62. Herold, G: *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2022 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Köln, Gerd Herold, 2022.
63. Chung, KT, Shelat, VG: Perforated peptic ulcer - an update. *World J Gastrointest Surg*, 9: 1-12, 2017. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v9.i1.1>
64. Arastéh, K, Beankler, H-W, Bieber, C, Brandt, R, Chatterjee, TT, Dill, T, Ditting, T, Duckert, M, Eich, W, al., e: (Hrsg.) *Innere Medizin*, Stuttgart, Thieme, 2018.
65. Hahn, J-M: *Checkliste Innere Medizin*, Stuttgart ; New York, Georg Thieme Verlag, 2023.
66. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, V-uSeVD, Fischbach, W, Bornscheid, J, Hoffmann, JC, Koletzko, S, Link, A, Macke, L, Malfertheiner, P, Schütte, K, Selgrad, D-M, Suerbaum, S, Schulz, C: Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2022, AWMF-Registernummer: 021 - 001. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-001>. Abgerufen 18.07.2023.
67. Malik, TF, Gnanapandithan, K, Singh, K: Peptic Ulcer Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC., 2023.
68. Stolow, E, Moreau, C, Sayana, H, Patel, S: Management of Non-Variceal Upper GI Bleeding in the Geriatric Population: An Update. *Curr Gastroenterol Rep*, 23: 5, 2021. <https://doi.org/10.1007/s11894-021-00805-6>
69. Ansari, D, Torén, W, Lindberg, S, Pyrhönen, HS, Andersson, R: Diagnosis and management of duodenal perforations: a narrative review. *Scand J Gastroenterol*, 54: 939-944, 2019. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1647456>

70. Bracht, H, Hafner, S, Weiß, M: [Sepsis Update: Definition and Epidemiology]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 54: 10-20, 2019. <https://doi.org/10.1055/a-0625-5492>
71. Evans, L, Rhodes, A, Alhazzani, W, Antonelli, M, Coopersmith, CM, French, C, Machado, FR, Mcintyre, L, Ostermann, M, Prescott, HC, Schorr, C, Simpson, S, Wiersinga, WJ, Alshamsi, F, Angus, DC, Arabi, Y, Azevedo, L, Beale, R, Beilman, G, Belley-Cote, E, Burry, L, Cecconi, M, Centofanti, J, Coz Yataco, A, De Waele, J, Dellinger, RP, Doi, K, Du, B, Estenssoro, E, Ferrer, R, Gomersall, C, Hodgson, C, Hylander Møller, M, Iwashyna, T, Jacob, S, Kleinpell, R, Klompas, M, Koh, Y, Kumar, A, Kwizera, A, Lobo, S, Masur, H, McGloughlin, S, Mehta, S, Mehta, Y, Mer, M, Nunnally, M, Oczkowski, S, Osborn, T, Papathanassoglou, E, Perner, A, Puskarich, M, Roberts, J, Schweickert, W, Seckel, M, Sevransky, J, Sprung, CL, Welte, T, Zimmerman, J, Levy, M: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, 49: e1063-e1143, 2021. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005337>
72. Rivers, E, Nguyen, B, Havstad, S, Ressler, J, Muzzin, A, Knoblich, B, Peterson, E, Tomlanovich, M: Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 345: 1368-1377, 2001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
73. Bauer, M, Groesdonk, HV, Preissing, F, Dickmann, P, Vogelmann, T, Gerlach, H: Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland. Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse. *Der Anaesthetist*, 70: 673-680, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00917-8>
74. McGovern, PG, Pankow, JS, Shahar, E, Doliszny, KM, Folsom, AR, Blackburn, H, Luepker, RV: Recent trends in acute coronary heart disease--mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med*, 334: 884-890, 1996. <https://doi.org/10.1056/nejm199604043341403>
75. Chung, RS, Sivak, MV, Ferguson, DR: Surgical decisions in the management of duodenal perforation complicating endoscopic sphincterotomy. *Am J Surg*, 165: 700-703, 1993. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80791-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80791-3)
76. Clavien, PA, Barkun, J, de Oliveira, ML, Vauthey, JN, Dindo, D, Schulick, RD, de Santibanes, E, Pekolj, J, Slankamenac, K, Bassi, C, Graf, R, Vonlanthen, R, Padbury, R, Cameron, JL, Makuuchi, M: The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*, 250: 187-196, 2009. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
77. García Rodríguez, LA, Barreales Tolosa, L: Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*, 132: 498-506, 2007. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.12.007>
78. Montalvo-Javé, EE, Corres-Sillas, O, Athié-Gutiérrez, C: Factors associated with postoperative complications and mortality in perforated peptic ulcer. *Cir Cir*, 79: 141-148, 2011.
79. Dindo, D, Demartines, N, Clavien, PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240: 205-213, 2004. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
80. ECOG ACRIN, CRG: ECOG Performance Status Scale, 2022. <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>. Abgerufen Feb. 9, 2022.

81. Hagel, C, Schilling, M: Zugangswege zur Bauchhöhle und Möglichkeiten der Drainage. *Der Chirurg*, 77: 383-394, 2006. <https://doi.org/10.1007/s00104-006-1161-z>
82. Jansen-Winkeln, B, Lyros, O, Lachky, A, Teich, N, Gockel, I: Technik der laparoskopischen Proktokolektomie. *Der Chirurg*, 88: 777-784, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00104-017-0481-5>
83. Korenkov, M, Germer, C-T, Lang, H: *Viszeralchirurgische Operationen und technische Varianten : Ösophagus - Leber - Pankreas - Endokrine Chirurgie - Metabolische Chirurgie*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2021.
84. Schumpelick, V, Kasperk, R, Stumpf, M: *Operationsatlas Chirurgie*, Stuttgart [u.a.], Thieme, 2013.
85. Schumpelick, V, Siewert, JR, Rothmund, M: (Hrsg.) *Praxis der Viszeralchirurgie : Gastroenterologische Chirurgie*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2006.
86. Keim, V, Klar, E, Poll, M, Schoenberg, MH: Der pankreasoperierte Patient. *Dtsch Arztebl International*, 106: 789-794, 2009. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0789>
87. Lafarge, J-C: *Surgical treatment of severe and massive obesity by one anastomosis gastric bypass - Technological assessment report*, 2019.
88. Bursac, Z, Gauss, CH, Williams, DK, Hosmer, DW: Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*, 3: 17, 2008. <https://doi.org/10.1186/1751-0473-3-17>
89. Barczyński, M, Reś, F, Cichoń, S, Barczyński, M: [Perioperative mortality for perforated duodenal and gastric ulcer--analysis of 226 patients]. *Przegl Lek*, 56: 192-197, 1999.
90. Siu, WT, Chau, CH, Law, BK, Tang, CN, Ha, PY, Li, MK: Routine use of laparoscopic repair for perforated peptic ulcer. *Br J Surg*, 91: 481-484, 2004. <https://doi.org/10.1002/bjs.4452>
91. Dadfar, A, Edna, TH: Epidemiology of perforating peptic ulcer: A population-based retrospective study over 40 years. *World J Gastroenterol*, 26: 5302-5313, 2020. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i35.5302>
92. Archampong, TN, Asmah, RH, Richards, CJ, Martin, VJ, Bayliss, CD, Botão, E, David, L, Beleza, S, Carrilho, C: Gastro-duodenal disease in Africa: Literature review and clinical data from Accra, Ghana. *World J Gastroenterol*, 25: 3344-3358, 2019. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i26.3344>
93. Kocer, B, Surmeli, S, Solak, C, Unal, B, Bozkurt, B, Yildirim, O, Dolapci, M, Cengiz, O: Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. *J Gastroenterol Hepatol*, 22: 565-570, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04500.x>
94. Weledji, EP: An Overview of Gastroduodenal Perforation. *Frontiers in Surgery*, 7, 2020. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.573901>
95. Lau, JY, Sung, J, Hill, C, Henderson, C, Howden, CW, Metz, DC: Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*, 84: 102-113, 2011. <https://doi.org/10.1159/000323958>
96. Janik, J, Chwirot, P: Perforated peptic ulcer--time trends and patterns over 20 years. *Med Sci Monit*, 6: 369-372, 2000.
97. Endo, M: History of medical physics. *Radiol Phys Technol*, 14: 345-357, 2021. <https://doi.org/10.1007/s12194-021-00642-2>

98. Kim, HC, Yang, DM, Kim, SW, Park, SJ: Gastrointestinal tract perforation: evaluation of MDCT according to perforation site and elapsed time. *Eur Radiol*, 24: 1386-1393, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3115-z>
99. Mouly, C, Chati, R, Scotté, M, Regimbeau, JM: Therapeutic management of perforated gastro-duodenal ulcer: Literature review. *Journal of Visceral Surgery*, 150: 333-340, 2013. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2013.07.001>
100. Di Nicola, V: Omentum a powerful biological source in regenerative surgery. *Regenerative Therapy*, 11: 182-191, 2019. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reth.2019.07.008>
101. Cellan-Jones, CJ: A RAPID METHOD OF TREATMENT IN PERFORATED DUODENAL ULCER. *British Medical Journal*, 1: 1076, 1929. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3571.1076>
102. Bornman, PC, Theodorou, NA, Jeffery, PC, Marks, IN, Essel, HP, Wright, JP, Terblanche, J: Simple closure of perforated duodenal ulcer: a prospective evaluation of a conservative management policy. *Br J Surg*, 77: 73-75, 1990. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800770126>
103. Lau, WY, Leow, CK: History of perforated duodenal and gastric ulcers. *World J Surg*, 21: 890-896, 1997. <https://doi.org/10.1007/s002689900323>
104. Raimes, SA, Devlin, HB: Perforated duodenal ulcer. *British Journal of Surgery*, 74: 81-82, 2005. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800740203>
105. Abdallah, HA, Abd-El-Aal, AS: Comparative study between Graham's omentopexy and modified-Graham's omentopexy in treatment of perforated duodenal ulcers. *The Egyptian Journal of Surgery*, 37: 485-489, 2018.
106. Arora, BK, Arora, R, Arora, A: Modified Graham's repair for peptic ulcer perforation: reassessment study. *International Surgery Journal*, 4: 1667-1671, 2017.
107. Kidwai, R, Ansari, MA: Graham patch versus modified graham patch in the management of perforated duodenal ulcer. *Journal of Nepalgunj Medical College*, 13: 28-31, 2015.
108. Traverso, LW, Longmire, WP, Jr.: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet*, 146: 959-962, 1978.
109. Nikfarjam, M: Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *Saudi J Gastroenterol*, 16: 65, 2010. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.61229>
110. Symeonidis, D, Zacharoulis, D, Kissa, L, Samara, AA, Petsa, E, Tepetes, K: From Classic Whipple to Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy and Ultimately to Pylorus Resecting - Stomach Preserving Pancreaticoduodenectomy: A Review. *Chirurgia (Bucur)*, 118: 335-347, 2023. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.4.p.335>
111. Cho, J, Kim, HM, Song, M, Park, JS, Lee, SM: Application of an early oral feeding protocol after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Support Care Cancer*, 27: 981-990, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4387-7>
112. Cavallaro, P, Bordeianou, L: Implementation of an ERAS Pathway in Colorectal Surgery. *Clin Colon Rectal Surg*, 32: 102-108, 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676474>
113. Knaus, WA, Draper, EA, Wagner, DP, Zimmerman, JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13: 818-829, 1985.
114. Richards, SJG, Frizelle, FA, Geddes, JA, Eglinton, TW, Hampton, MB: Frailty in surgical patients. *Int J Colorectal Dis*, 33: 1657-1666, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3163-y>

115. Shem Tov, L, Matot, I: Frailty and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 30: 409-417, 2017. <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000456>

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname:	Larissa Sundrum
Geburtsdatum:	14.09.1994
Geburtsort:	Düsseldorf

SCHULISCHER WERDEGANG

2001– 2005	Friedrich von Spee Grundschule, Düsseldorf
2005- 2013	Erzbischöfliches Suitbertus Gymnasium, Düsseldorf
29.06.2013	Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2016/2017	Beginn des Studiums Humanmedizin An der Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim
September 2018	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
Oktober 2021	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
November 2022	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)
November 2022	Approbation als Ärztin

8 DANKSAGUNG

Mein Dank für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Möglichkeiten dieses zu bearbeiten, geht an Herrn Prof. Dr. med. Felix Rückert. Dabei bin ich insbesondere dankbar, dass dieser bei Fragen jederzeit zur Verfügung stand und mir durch seine kompetente fachliche Betreuung viele nützliche Hinweise und Ratschläge während der Bearbeitung des Themas gegeben hat.

Weiterhin möchte ich mich bei all meinen Freunden und Freundinnen, sowie Kommilitonen und Kommilitoninnen bedanken, die mit ihrer Geduld, ihrem Interesse, sowie Inspiration und Motivation immer wieder neue Anreize gesetzt und für neuen Ansporn gesorgt haben. Ebenfalls ein großer Dank für die grammatikalische und inhaltliche Durchsicht meiner Arbeit, mit Hilfestellungen und Anreizen, welche mir halfen, diese Arbeit zu beenden.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Freundinnen und Freunden vor allem auch für die Zeit fernab dieser Arbeit bedanken, welche einen wunderschönen Ausgleich geschaffen hat und mir immer wieder neue Energie gegeben hat, diese Arbeit weiterzuführen und zu beenden.

Und zuletzt geht ein Dank an die Menschen, welche mich nicht nur im Rahmen dieser Arbeit, aber auch in meinem Studium, dem Wunsch Ärztin zu werden und in meinem Leben bis hierhin begleitet und unterstützt haben.